



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXIII
4(55) | 2025

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

УДК 61

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету
імені В.Н. Каразіна Міністерства
освіти і науки України
(протокол № 22 від 29.08.2025 р.)

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

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

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

Науково-практичне видання

ВІСНИК

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

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

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



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

Входить до Переліку наукових друкованих
фахових видань України (категорія «А»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузі знань «І – Охорона здоров'я та соціальне
забезпечення» (Додаток 7 до наказу від 08.07.2025 № 986)
за спеціальностями: «І2 Медицина», «І6 Технології медичної
діагностики та лікування (за спеціалізаціями)»



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

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

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

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

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



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



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

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



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME XXXIII
4(55) | 2025

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

UDC 61

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved for publication
by the decision
of the Academic Council
of V.N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry of Education
and Science of Ukraine
(record № 22 of 29/08/2025)

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

CHIEF EDITOR

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

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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

DEPUTY EDITORS

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

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

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

ВИКОНАВЧИЙ РЕДАКТОР

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

EXECUTIVE EDITOR

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

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

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

SCIENCE EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCH

**Бєлоусова О.Ю., Шевченко Н.С.,
Зімницька Т.В., Казарян Л.В., Крутенко Н.В.**
Скринінгова оцінка депресивних симптомів
у дітей із поєднаними функціональною диспепсією
та синдромом подразненого кишечника

**498 Bielousova O.Yu., Shevchenko N.S.,
Zimnytska T.V. Kazarian L.V., Krutenko N.V.**
Screening evaluation of the depressive symptoms
in children with combined functional dyspepsia
and irritable bowel syndrome

Москаленко Ю.В.
IFN γ -асоційований генний підпис як потенційний
прогностичний біомаркер виживаності та відповіді на
імунотерапію при аденокарциномі легень

510 Moskalenko Yu.V.
IFN γ -associated gene signature as a potential
prognostic biomarker of survival and immunotherapy
response in lung adenocarcinoma

**Ошлянська О.А., Шевченко І.І.,
Ігнатова Т.Б., Квашніна Л.В.**
Стан ендотеліальної функції у дітей
з ідіопатичними увеїтами та увеїтами,
асоційованими із ревматичними хворобами

**523 Oshlianska O.A., Shevchenko I.I.
Ignatova T.B., Kvashnina L.V.**
Endothelial function in children
with idiopathic uveitis and uveitis
associated with juvenile idiopathic arthritis

**Шемонаєва К.Ф., Рожковський Я.В.,
Антоненко П.Б., Кирилук А.О., Стечень С.Б.**
Токсикологічний профіль нових біологічно активних
речовин – тарtratoгерманатів літію та магнію

**539 Shemonayeva K.F., Rozhkovskiy Ya.V.,
Antonenko P.B., Kiriluk A.O., Strechen S.B.**
Toxicological profile of new biologically active
substances – lithium and magnesium tartrategermanates

**Шевченко Є.В., Чиж М.О.,
Лядова Т.І., Матвєєнко М.С., Гладких Ф.В.**
Вивчення функціональності та тромбогенності
судинних ксенопротезів після тривалого зберігання

**550 Shevchenko Ye.V., Chyzh M.O.,
Liadova T.I., Matvieienko M.S., Hladkykh F.V.**
Study of the functional properties and thrombogenicity
of vascular xenografts after long-term storage

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

Цівенко О.І., Сьомака Р.А.
Ускладнення в естетичній хірургії.
Можливості профілактики та лікування

567 Tsivenko O.I., Somaka R.A.
Complications in aesthetic surgery.
Possibilities for prevention and treatment

Яковлева Л.М., Петюнін П.О.
Стрес як фактор ризику
серцево-судинних захворювань

584 Yakovleva L.M., Petiunin P.O.
Stress as a risk factor
for cardiovascular disease

**Романюк А.М.,
Крючко С.О., Сміян О.І.**
Мультимодальна діагностика інтерстиціальних
захворювань легень: інтеграція біомаркерів,
мікроРНК і КТ-радіоміки.

**599 Romaniuk A.M.,
Kriuchko S.O., Smiyan O.I.**
Multimodal diagnosis of interstitial
lung diseases: integrating biomarkers,
microRNAs, and CT radiomics

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

A CASE FROM PRACTICE

**Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є.,
Сасюк А.І., Михальчук Т.І.,
Пасічник О.В., Дуб А.С.**
Крижово-куприкова тератома у дітей.
Сучасні погляди на патологію
та результати власних спостережень

**618 Konopliitskyi V.S., Korobko Yu.Ye.,
Sasiuk A.I., Mykhalchuk T.I.,
Pasichnyk O.V., Dub A.S.**
Sacrococcygeal teratoma in children:
current perspectives on the pathology
and results of our own observations

**Нюкеу Діомеде Нджінкуї,
Тантчу Чумі Жак Кабрал**
Транспозиція магістральних судин
у 4-річної дитини в Камеруні; клінічний випадок

**642 Noukeu Diomede Njinkui,
Tantchou Tchoumi Jacques Cabral**
Transposition of great vessels
in a 4 years old child in Cameroon (a case report)

**Циганков О.В., Чиж М.О.,
Матвєєнко М.С., Гладких Ф.В.**
Кріоабляція аденогіпофіза у лікуванні
рефрактерного больового синдрому
у хворих з інтрацеребральними, вісцеральними
метастазами (клінічні випадки)

**652 Tsyhankov O.V., Chyzh M.O.,
Matvieienko M.S., Hladkykh F.V.**
Cryoablation of the adenohypophysis
in the treatment of refractory pain syndrome
in patients with intracerebral and visceral
metastases (clinical cases)

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-01>
УДК 616.33-002+616.34-008.1]:616.89-008.454-053.2



Скринінгова оцінка депресивних симптомів у дітей із поєднаними функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника

Белоусова О.Ю.¹, <https://orcid.org/0000-0003-4983-1713>, e-mail: olga.yu.belousova@gmail.com
Шевченко Н.С.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
Зімницька Т.В.², <http://orcid.org/0000-0002-9381-4075>, e-mail: zimnytska@karazin.ua
Казарян Л.В.⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4286-5606>, e-mail: larisa.kazaryan.lk@gmail.com,
Крутенко Н.В.², <http://orcid.org/0000-0002-3236-0057>, e-mail: n.v.krutenko@karazin.ua

¹Клініка дитячих хвороб Інституту клінічної медицини

Медичного факультету Вільнюського університету, Вільнюс, Литва

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

³Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

⁴Медичний центр «Your baby», Харків, Україна

Screening evaluation of the depressive symptoms in children with combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome

Bielousova O.Yu.¹, <https://orcid.org/0000-0003-4983-1713>, e-mail: olga.yu.belousova@gmail.com
Shevchenko N.S.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
Zimnytska T.V.², <http://orcid.org/0000-0002-9381-4075>, e-mail: zimnytska@karazin.ua
Kazarian L.V.⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4286-5606>, e-mail: larisa.kazaryan.lk@gmail.com
Krutenko N.V.², <http://orcid.org/0000-0002-3236-0057>, e-mail: n.v.krutenko@karazin.ua

¹Clinic of Children's Diseases of Institute of Clinical Medicine of Faculty of Medicine of the Vilnius University, Vilnius, Lithuania

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

³State Institution «Institute for Child and Adolescent Health Protection of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

⁴Medical center «Your baby», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

функціональні гастроінтестинальні розлади, поєднані функціональна диспепсія та синдром подразненого кишечника, діти, депресивні симптоми.

Для кореспонденції:

Зімницька Тетяна Василівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра педіатрії; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: zymnytska@karazin.ua

© Белоусова О.Ю., Шевченко Н.С., Зімницька Т.В., Казарян Л.В., Крутенко Н.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Перебіг поєднаної функціональної диспепсії характеризується більш вираженими клінічними симптомами, погіршенням якості життя. Одним з чинників, що поглиблюють дисфункцію шлунково-кишкового тракту, вважають депресію.

Мета роботи – вдосконалення ранньої діагностики депресивних розладів у дітей із поєднаними функціональними гастроінтестинальними розладами (функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника) шляхом застосування скринінгу депресивних симптомів.

Матеріали та методи. Обстежено 97 дітей віком від 7 до 17 років із функціональними гастроінтестинальними розладами. I групу дослідження склали 39 дітей із поєднаними функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника. В II групу увійшло 58 дітей із функціональною диспепсією. Депресивні симптоми у дітей оцінювали за допомогою адаптованої української версії шкали дитячої депресії Марії Ковач (Children's depression inventory).

Результати. Загальні показники депресивних симптомів у дітей I групи були вище, ніж у дітей II групи: за шкалою А «Депресивний настрій» ($3,16 \pm 0,06$ проти $1,64 \pm 0,11$) ($p < 0,001$); за шкалою В «Міжособистісні труднощі» ($2,55 \pm 0,24$ проти $1,86 \pm 0,15$) ($p < 0,001$); за шкалою D «Андегонія» ($6,45 \pm 0,24$ проти $4,31 \pm 0,22$) ($p < 0,01$); за шкалою Е «Негативна самооцінка» ($3,42 \pm 0,16$ проти $1,59 \pm 0,19$) ($p < 0,01$). Загальний показник депресивних симптомів за шкалою С «Неефективність

у школі» у дітей I групи складав $3,92 \pm 0,09$ і не відрізнявся від II групи ($3,05 \pm 0,14$) ($p > 0,05$). Сумарний показник депресивних симптомів у дітей з поєднаними функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника був вище, ніж у дітей із функціональною диспепсією ($20,0 \pm 0,78$ проти $13,30 \pm 0,37$) ($p < 0,001$). Кількість дітей, у яких сумарний показник депресивних симптомів перевищував пограничне значення (19 балів) у I групі була вище, ніж у II групі (55,3% проти 8,4%) ($p < 0,05$). Виявлено прямі кореляційні зв'язки між вираженістю депресивних симптомів та інтенсивністю абдомінального болю ($r = 0,6$; $p < 0,01$) і вираженістю порушення випорожнення ($r = 0,6$; $p < 0,01$).

Висновки. У 25,7% дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами виявлено підвищений сумарний показник депресивних симптомів, що перевищує пограничне значення; серед дітей із поєднаними функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника цей показник становив 55,3%. Частота та інтенсивність депресивних симптомів за шкалами «Депресивний настрій», «Ангедонія» та «Негативна самооцінка» були достовірно вищими у дітей із поєднаними функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника порівняно з дітьми, хто має лише функціональну диспепсію. У дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами виявлено кореляції між вираженістю депресивних симптомів та інтенсивністю абдомінального болю та вираженістю порушень випорожнення. Отримані дані свідчать про те, що наявність депресивних симптомів може бути одним із факторів, які сприяють формуванню «оверлап-синдрому» функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника.

Для цитування:

Белоусова О.Ю., Шевченко Н.С., Зімницька Т.В., Казарян Л.В., Крутенко Н.В. Скринінгова оцінка депресивних симптомів у дітей із поєднаними функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 4(55). С. 498–509. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-01>

Keywords:

functional gastrointestinal disorders, combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, children, depressive syndrome.

For correspondence:

Zimnytska Tetiana Vasyilivna
V. N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Pediatrics;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: zimnytska@karazin.ua

© Bielousova O. Yu., Shevchenko N. S.,
Zimnytska T. V., Kazarian L. V.,
Krutenko N. V., 2025

ABSTRACT

Background. The course of combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome is characterized by more pronounced clinical symptoms and a deterioration in the quality of life. Depression is considered as one of the factors that aggravates gastrointestinal dysfunction.

Purpose – improving early diagnosis of depressive disorders in children with combined functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia and irritable bowel syndrome) by using screening of the depressive symptoms.

Materials and Methods. 97 children with functional gastrointestinal disorders aged 7–17 years were examined. The first group of the study included 39 children with combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. The second group included 58 children with functional dyspepsia. Depressive symptoms were evaluated using adapted Ukrainian version of the Maria Kovacs Children's Depression Inventory.

Results. The total indicators of depressive symptoms in children of the group I were higher than in children of the group II: on scale A «Depressive mood» ($3,16 \pm 0,06$ vs $1,64 \pm 0,11$) ($p < 0,001$); on scale B «Interpersonal difficulties» ($2,55 \pm 0,24$ vs $1,86 \pm 0,15$) ($p < 0,001$); on scale «Anhedonia» ($6,45 \pm 0,24$ vs $4,31 \pm 0,22$) ($p < 0,01$); on scale E «Negative self-esteem» $3,42 \pm 0,16$ vs $1,59 \pm 0,19$ ($p < 0,01$). The summary indicator of depressive symptoms in children with combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome was higher than in children with functional dyspepsia ($20,0 \pm 0,78$ vs $13,30 \pm 0,37$) ($p < 0,001$). The frequency of children who had summary indicator of depressive symptoms exceeded the cut-off value (19 points) in group I was higher than in group II (55.3% vs 8.4%) ($p < 0,05$). Direct correlations were found between severity of depressive symptoms and intensity of abdominal pain ($r = 0,6$; $p < 0,01$), and severity of stool disorders ($r = 0,6$; $p < 0,01$).

Conclusions. The summary indicator of depressive symptoms exceeding the cut-off value was found in 25.7% of children with functional gastrointestinal disorders; among children with combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome this indicator was 55.3%. The frequency and severity of depressive symptoms on the scales «Depressed mood», «Anhedonia» and «Negative self-esteem» were significantly higher in children with combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome compared to those in children with FD along. In children with functional gastrointestinal disorders correlations between the severity of depressive symptoms and the intensity of abdominal pain and the severity of bowel disorders were found. The obtained data indicate that presence of depressive symptoms may be one of the factors contributing to the formation of the «overlap syndrome» of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome.

For citation:

Bielousova OYu, Shevchenko NS, Zimnytska TV, Kazarian LV, Krutenko NV. Screening evaluation of the depressive symptoms in children with combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(4(55)):498–509. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-01>

ВСТУП

Розповсюдженість функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) за даними глобального дослідження (Rome Foundation Global Study) становить 40,3%, а серед дітей із ФГІР за даними різних авторів коливається від 9,9 до 32% [1–4]. Поєднані функціональну диспепсію (ФД) та синдром подразненого кишечника (СПК) виявляють у 15–44,6% хворих на ФГІР [5].

Згідно з сучасним поглядом на патогенез, ФГІР – це порушення взаємодії головного мозку та кишки, результатом якого є вісцеральна гіперчутливість, моторні дисфункції шлунково-кишкового тракту (ШКТ), порушення захисного слизового бар'єру, імунної функції і складу мікробіоти, а також розлади центральної нервової системи [6, 7].

Результати досліджень вказують на те, що порушення комунікації між кишечником та мозком опосередковані дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі та розладами вегетативної нервової системи, ентєральної нервової системи [8, 9].

Більшість дослідників підтримують теорію двонаправленості взаємодії кишка-мозок, згідно з якою у дітей із ФГІР наявні порушення передачі сигналів нейротрансмітерів (наприклад серотоніну), функції блукаючого нерва та мікробіоти кишечника сприяють виникненню як гастроінтестинальних симптомів, так і супутніх психологічних захворювань [10]. Хронічний стрес та дизрегуляція вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники ще більше поглиблюють ці стани через підвищення рівня кортизолу, порушують моторику ШКТ та сприяють виникненню запалення. Порушення мікробіоти призводить до активації імунної системи, вивільненню прозапальних цитокинів, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр і впливають на настрій та когнітивні здібності [11]. Супутні психологічні розлади, такі як тривожність та депресія, що спостерігаються у дітей з ФГІР, можуть провокувати або поглиблювати дисфункцію органів шлунково-кишкового тракту [12].

Особливу значимість набуває вивчення психологічного стану у дітей із поєднаними функціональними гастроінтестинальними проявами, перебіг яких характеризується більш вираженими клінічними симптомами, погіршенням якості життя [13].

Мета роботи – вдосконалення ранньої діагностики депресивних розладів у дітей із поєднаними гастроінтестинальними розладами (функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника) шляхом застосування скринінгу депресивних симптомів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 97 дітей із ФГІР віком від 7 до 17 років. І групу дослідження склали 39 дітей із поєднаними ФД та СПК, до неї увійшло 23 дівчини (58,9%) та 16 хлопців (41,2%), переважно це були підлітки віком

INTRODUCTION

The prevalence of functional gastrointestinal disorders (FGID) according to the Rome Foundation Global Study is 40.3%, and among children, according to different authors, it varies from 9.9 to 32% [1–4]. Combined functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) are revealed in 15–44.6% of patients with FGID [5].

According to the modern view of pathogenesis, FGID is a disorder of brain-gut interaction, resulting in visceral hypersensitivity, motor dysfunctions of the gastrointestinal tract, disruption of the protective mucosal barrier, immune function and microbiota composition, and central nervous system disorders [6, 7].

Research results indicate that impaired communication between the gut and the brain is mediated by dysfunction of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and disorders of the autonomic nervous system and enteric nervous system, which are aggravated due to chronic stress [8, 9].

Most researchers support the theory of a bidirectional gut–brain interaction that children with FGID have disorders in the conduction of neurotransmitter signals (e.g., serotonin), function of the vagus nerve, and gut microbiota, which contribute to the appearance of gastrointestinal symptoms and comorbid psychological disorders [10]. Chronic stress and dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis further exacerbate these conditions by increasing cortisol levels, disrupting gastrointestinal motility, and promoting inflammation. Disruption of the microbiota leads to activation of the immune system and the release of pro-inflammatory cytokines, which cross the hematoencephalic barrier and influence mood and cognitive abilities [11]. Concomitant psychological disorders, such as anxiety and depression, which are observed in children with FGID, provoke or exacerbate gastrointestinal dysfunction [12].

Especially great importance is the study of the psychological state in children with combined functional gastrointestinal manifestations, the course of which is characterized by more pronounced clinical symptoms and deterioration in the quality of life [13].

Objective – improving early diagnosis of depressive disorders in children with combined functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia and irritable bowel syndrome) by using screening of the depressive symptoms.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

97 children with FGIR aged 7 to 17 years were examined. Group I of the study consisted of 39 children with combined FD and IBS. Group I included 23 girls (58.9%) and 16 boys (41.2%). Group I included mostly

11–17 років (34 пацієнти, 87,1%). У II групу увійшло 58 дітей із ФД, серед яких були 32 дівчини (55,7%) та 26 хлопчиків (44,1%). В II групу увійшло 26 дітей віком від 7 до 10 років (44,8%) та 32 підлітки віком 11–17 років (55,2%).

Діагнози функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника встановлювали відповідно до Римських критеріїв IV (2016).

Клінічний варіант функціональної диспепсії – синдром епігастрального болю (ФД СЕБ) встановлювали, якщо у дитини відмічались епігастральний біль або печія принаймні 1 день на тиждень, і вони були досить сильними, щоб впливати на звичну діяльність. Діагноз функціональної диспепсії – постпрандіальний дистрес-синдром (ФД ПДС) встановлювали, якщо у дитини мінімум 3 рази на тиждень з'являвся один або 2 симптоми, такі як відчуття переповнення після прийому їжі та відчуття раннього насичення. Для обох варіантів характерним є те, що симптоми не полегшувались після дефекації та відходження газів [14].

Діагноз СПК встановлювали, якщо дитина скаржилась на рецидивуючий біль у животі 1 день на тиждень, і цей біль був асоційований з двома або більше такими критеріями: був пов'язаний з дефекацією, асоціювався із зміною частоти випорожнень, асоціювався із зміною форми калових мас. Звертали увагу на те, що відповідні критерії спостерігались упродовж останніх 3-х місяців з появою перших симптомів 6 місяців назад [15].

Для виключення органічної патології урахували у дітей наявність «симптомів тривоги»: невмотивована втрата маси тіла; наявність симптоматики в нічний час; переважання постійного інтенсивного болю в животі як провідного, а іноді й єдиного симптому ураження шлунково-кишкового тракту; лихоманка; збільшення паренхіматозних органів (печінки, селезінки); лейкоцитоз, анемія, збільшення ШОЕ; домішки крові у випорожненнях.

За потреби проводили додаткові обстеження: загальний аналіз крові, копрограму, визначення С-реактивного протеїну, кальпротектину, антитіл до тканинної трансглутамінази та ендомізію. Для виключення інфекційної патології проводили посів калу на кишкову групу, зішкріб на вустрики, аналіз калу на яйця гельмінтів. Для виключення органічної патології верхніх та нижніх відділів ШКТ проводили за показанням ендоскопічне дослідження шлунку, дванадцятипалої кишки та товстої кишки.

Поєднання ФД СЕБ та СПК із переважанням закрепи (СПК-З) діагностувалось у 14 дітей (14,4%), ФД СЕБ та СПК із переважанням діареї (СПК-Д) – у 7 дітей (7,2%), ФД СЕБ та змішана форма СПК (СПК-М) – у 4 дітей (4,1%). Діагноз ФД ПДС та СПК-З встановлено у 9 дітей (9,3%), ФД ПДС та СПК-Д – у 3 дітей (3,1%), ФД ПДС та СПК-М – у 1 дитини (1,0%). Діагноз ФД СЕБ без СПК встановлено у 40 дітей (41,2%), ФД ПДС без СПК – у 19 дітей (19,6%).

Кожен з клінічних гастроінтестинальних симптомів оцінювали за бальною шкалою Лайкерта (Likert R., 1932): 0 балів означало відсутність симптому; 1 бал – симптом слабо виражений, не впливає на звичайну активність пацієнта; 2 бали – симптом помірно виражений, впливає на повсякденну активність пацієнта;

adolescents aged 11–17 years (34 patients; 87.1%). Group II included 58 children with FD, including 32 girls (55.7%) and 26 boys (44.1%). Group II include 26 children aged 7 to 10 years (44.8%) and 32 adolescents aged 11 to 17 years (55.2%).

The diagnosis of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome were established according to Rome criteria IV (2016).

The clinical variant of functional dyspepsia, epigastric pain syndrome (FD EPS), was diagnosed if the child had epigastric pain or burning at least 1 day per week and it was severe enough to interrupt usual activities. The diagnosis of functional dyspepsia, postprandial distress syndrome (FD PDS), was established if the child had one or two symptoms, such as a feeling of postprandial fullness and a feeling of early satiety, at least 3 times per week. Both variants are characterized by the fact that symptoms are not relieved after defecation or passing gas [14].

The diagnosis of IBS was established if the child complained of recurrent abdominal pain 1 day per week for at least the past 3 months, and this pain was associated with two or more of the following criteria: it was associated with defecation, with a change in the frequency of defecation, or with a change in the shape of the stool. Attention was paid to the fact that the relevant criteria had been observed for the past 3 months with the appearance of the first symptoms 6 months ago [15].

In order to exclude organic pathology, the presence of «alarm symptoms» in children was taken into account: unmotivated weight loss; the presence of symptoms at night; the predominance of constant intensive abdominal pain as the leading, and sometimes the only one symptom of gastrointestinal tract damage; fever; enlargement of parenchymal organs (liver, spleen); leukocytosis, anemia, increased ESR; blood impurities in feces.

If necessary, additional examinations were performed: complete blood count, coprological test, determination of C-reactive protein, calprotectin, antibodies to tissue transglutaminase and endomysium. To exclude infectious pathology, stool culture for intestinal group, scraping for enterobiosis, stool analysis for helminth eggs were performed. To exclude organic pathology of the upper and lower gastrointestinal tract, endoscopic examination of the stomach, duodenum and colon was performed as indicated.

The combination of FD EPS and IBS with a predominance of constipation (IBS-C) was diagnosed in 14 children (14.4%), FD EPS and IBS with a predominance of diarrhea (IBS-D) – in 7 children (7.2%), FD EPS and IBS mixed form (IBS-M) – in 4 children (4.1%). The diagnosis of FD PDS and IBS-C was established in 9 children (9.3%), FD PDS and IBS-D – in 3 children (3.1%), FD PDS and IBS-M – in 1 child (1.0%). The diagnosis of FD EPS without IBS was established in 40 children (41.2%), FD PDS without IBS – in 19 children (19.6%).

Each clinical gastrointestinal symptom was assessed using the Likert scale (Likert R., 1932): 0 points – no symptom; 1 point – the symptom is weakly expressed, does not affect the patient's usual activity; 2 points – the symptom is moderately expressed, affects the patient's daily activity; 3 points – the symptom is significantly expressed, complicates the child's usual life activities; 4 – unbearable symptoms.

3 бали – симптом значно виражений, ускладнює звичну життєдіяльність дитини; 4 – нестерпні симптоми.

Депресивні симптоми у дітей оцінювали за допомогою української адаптованої версії шкали дитячої депресії Марії Ковач (Children's depression inventory) (1992) [16, 17]. Опитувальник призначено для дітей і підлітків віком 6–17 років. Тест складається з 27 пунктів, які кількісно визначають ступінь тяжкості депресивних симптомів. По кожному пункту дитина має три варіанти відповіді: «0» вказує на відсутність симптомів; «1» – на легкі симптоми; «2» – на серйозні симптоми. Усі 27 пунктів згруповані в п'ять шкал, які відповідають п'яти основним категоріям депресивних симптомів: «Депресивний настрій», «Міжособистісні труднощі», «Неефективність у школі», «Ангедонія», «Негативна самооцінка».

За шкалою А «Депресивний настрій» виявляла наявність у дитини сумного настрою, тривожності, почуття провини, плаксивості, роздратованості, нерішучості; за шкалою В «Міжособистісні труднощі» – погану поведінку, виражений негативізм, неслухняність, агресію; шкала С «Неефективність у школі» – самокритику, зниження мотивації до навчання, зниження академічної успішності, негативне порівняння з іншими; за шкалою D «Ангедонія» – нездатність отримувати задоволення, поганий сон, втомлюваність, зниження апетиту, біль, відчуття самотності, нудьгу в школі, недостатність в друзях; за шкалою E «Негативна самооцінка» – песимізм, негативне відношення до себе, наявність суїцидальних думок, низька самооцінка, почуття «мене ніхто не любить». Визначали загальні показники за кожною шкалою і сумарний показник депресивних симптомів, який коливався від 0 до 54. Рівень депресивних симптомів у дитини вважався підвищеним, якщо сумарний показник перевищував пограничне значення 19 балів. У такому разі дитину скеровували до фахівця психіатричного профілю для подальшого дослідження.

Обробку статистичних даних проведено за допомогою пакета прикладних програм SPSS 19.0. Статистичний аналіз було проведено з використанням кількісних та якісних змінних. Якісні дані було представлено у вигляді відсоткових часток, кількісні – у вигляді середнього та стандартної похибки ($M \pm m$). Для порівняння показників в незалежних вибірках застосовувався t-критерій Стюдента, χ^2 -квадрат, критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні).

Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез у дослідженні вважали таким, що дорівнює 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ

Переважає більшість дітей із ФГІР (88,6%) скаржились на абдомінальний біль. Близько половини дітей (50,5%) вказували на локалізацію болю в епігастральній ділянці і 26,8% – навколо пупка. Скарги на біль у нижній половині живота відмічались у 39,2% дітей.

Частина дітей скаржилась на диспептичні розлади, які є патогномонічними для ФД: відчуття тяжкості після прийому їжі (21,6%), відчуття раннього насичення (17,2%). Серед додаткових симптомів у дітей відмічались нудота (36,3%), відрижка повітрям (19,9%), здуття живота (16,4%). У 10,3% дітей інколи відмічались

Depressive symptoms in children were assessed using adapted Ukrainian version the Children's Depression Inventory Maria Kovacs (1992) [16, 17]. The questionnaire is intended for children and adolescents aged 6–17. The test consisted of 27 items that determined the severity of depressive symptoms quantitatively. For each item the child had three response options: «0» indicated no symptoms; «1» indicated mild symptoms; «2» indicated severe symptoms. All 27 items were grouped into five scales that corresponded to the five main categories of depressive symptoms: «Depressed mood», «Interpersonal difficulties», «Ineffectiveness at school», «Anhedonia», «Negative self-esteem».

Sadness, anxiety, self-blaming, tearfulness, irritability, and indecision were revealed by scale A «Depressed mood»; bad behavior, pronounced negativism, disobedience and aggressiveness – by scale B «Interpersonal difficulties»; self-criticism, decreased motivation to study, decreased academic performance, negative comparing yourself to others – by scale C «Ineffectiveness at school»; inability to get pleasure, poor sleep, tiredness, appetite disorders, pain, loneliness, boredom at school, and lack of friends – by scale D «Anhedonia»; pessimism, self-hatred, presence of suicidal thoughts, low self-esteem, and the feeling that «nobody loves me» – by scale E «Negative self-esteem».

The total scores for each scale and the summary indicator of depressive symptoms, which ranged from 0 to 54, were determined. The level of depressive symptoms in a child was considered elevated if the summary indicator exceeded the cut-off value of 19 points. In this case, the child was referred to a psychiatric specialist for further examination.

Statistical data processing was carried out using the SPSS 19.0 software package. Statistical analysis was carried out using quantitative and qualitative variables. Qualitative data were presented as percentages, and quantitative data as mean and standard error ($M \pm m$). To compare indicators in independent samples, the Student's t-test, χ^2 test, and Wilcoxon–Mann–Whitney test were used.

RESULTS

Most of the children with FGID (88.6%) complained of abdominal pain. About half of the children (50.5%) indicated that the pain was localized in the epigastric area, 26.8% – around the navel. Pain in the lower part of abdomen was observed in 39.2% of children.

Some of the children complained of dyspeptic disorders, which are pathognomonic for FD: postprandial fullness (21.6%), early satiety (17.2%). Additional symptoms such as nausea (36.3%), belching (19.9%), and bloating (16.4%) were observed. Vomiting was present in 10.3% of children. Hiccups were

випадки блювання. Гикавка відмічалась у 15,4% хворих. В окремих випадках діти скаржились на печію (8,2%).

Порушення випорожнення відмічались у 39,1% пацієнтів. Закреп відмічався у 23,7% дітей, діарея – в 10,3% випадків. Змішана форма порушення випорожнення спостерігалась у 5,1% хворих.

Проведено скринінгову оцінку депресивних симптомів за шкалою А «Депресивний настрій». У 31,9% дітей із ФГІР виявлено частий сумний настрій, у 15,5% – тривожність, у 43,3% – почуття провини, у 23,7% – плаксивість, у 26,8% – роздратованість, у 86,6% – нерішучість.

При оцінювання частоти депресивних симптомів у дітей за шкалою В «Міжособистісні труднощі» було виявлено, що 62,9% дітей вважали свою поведінку поганою. У 41,2% дітей спостерігався негативізм, у 64,9% – неслухняність, у 70,1% – агресивність.

Проведено аналіз за шкалою С «Неефективність в школі». Було виявлено, що 71,1% дітей піддають себе самокритиці, 86,6% дітей порівнювали себе з іншими дітьми і при цьому відчували себе гіршими. В усіх дітей (100%) була знижена мотивація до навчання, що призводило до зниження успішності в школі (83,5%).

Аналіз депресивних симптомів за шкалою D «Ангедонія» показав, що 60,8% вказували на те, що їм мало що приносить задоволення. У 36,1% дітей відмічався поганий сон, у 31,9% – втомлюваність, у 80,4% – порушення апетиту, у 84,5% – біль, у 25,8% – почуття самотності, у 89,7% – нудьга в школі, у 83,5% – недостатність у друзях.

Підчас аналізу депресивних симптомів за шкалою Е «Негативна самооцінка» було виявлено, що 80,4% пацієнтів відчували песимізм, 41,2% дітей – ненависть до себе; низька самооцінка спостерігалась у 60,8% хворих; 49,5% дітей вважали, що їх ніхто не любить.

Проведено порівняльний аналіз частоти депресивних симптомів у дітей різних груп (табл. 1)

noted in 15.4% of patients. Heartburn was reported by 8.2% of children.

Bowel disorders were observed in 39.1% of patients. Constipation was found in 23.7% of children, diarrhea in 10.3% of cases. Mixed bowel disorders were observed in 5.1% of patients.

The screening evaluation of the depressive symptoms in children with FGID by scale A «Depressed mood» revealed sadness in 31.9% of children, anxiety – in 15.5%, self-blaming – in 43.3% tearfulness – in 23.7%, irritability – in 26.8%, indecision in 86.6%.

The study of the depressive symptoms using scale B «Interpersonal difficulties» showed that 62.9% of children assessed their behavior as bad. Negativism is observed in 41.2%, disobedience – in 64.9%, aggressiveness – in 70.1%.

An analysis of depressive symptoms using scale C «Ineffectiveness at School» found self-criticism in 71.1% of children. Most children (86.6%) felt inferior when comparing yourself to others. All children (100.0%) had reduced motivation to study, which led to a decline in school performance (83.5%).

Analysis of depressive symptoms using scale D «Anhedonia» showed that 60.8% of children indicated that nothing gives them pleasure. 36.1% of children had bad sleep, 31.9% – tiredness, 80.4% – disorders of appetite, 84.5% – pain, feeling of loneliness – in 25.8%, boredom at school – 89.7%, lack of friends – in 83.5%.

When depressive symptoms were analyzed using the scale «Negative self-esteem,» it was revealed that 80.4% of patients felt pessimistic, 41.2% of children expressed self-hatred. Low self-esteem was observed in 60.8% of patients. 49.5% of children believed that no one loved them.

A comparative analysis of the frequency of the depressive symptoms in children from different groups was conducted (table 1).

Таблиця 1. Частота депресивних симптомів у дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами
Table1. Frequency of depressive symptoms in children with functional gastrointestinal disorders

Депресивні симптоми Depressive symptoms	Поеднані ФД та СПК Combined FD and IBS n = 38		Функціональна диспепсія Functional dyspepsia n = 59	
	N	% ± m	N	% ± m
Депресивний настрій / Scale A Depressive mood				
Сумний настрій / Sadness	16	42,1 ± 8,0'	15	25,4 ± 5,67
Тривожність / Anxiety	15	39,47 ± 7,9'	0	—
Почуття провини / Self-blamin	21	55,26 ± 8,06	21	35,59 ± 6,03
Плаксивість / Tearfulness	15	39,47 ± 7,9'	8	13,56 ± 4,46
Роздратованість / Irritability	15	39,47 ± 7,9'	11	18,6 ± 5,06
Нерішучість / Indecisiveness	37	97,4 ± 2,54'	47	79,66 ± 5,24
Міжособистісні труднощі / Inter-personal difficulties				
Погана поведінка / Bad behavior	25	65,8 ± 7,7	36	61,0 ± 6,4
Виразений негативізм Pronounced negativism	19	50,0 ± 8,1	21	35,6 ± 6,24
Неслухняність / Disobedience	27	71,1 ± 7,4	37	62,7 ± 39,6
Агресивність / Aggressiveness	27	71,1 ± 7,4	41	69,5 ± 7,4
Неефективність в школі / Inefficiency at school				
Самокритика / Self-criticism	37	97,4 ± 2,54'	32	54,24 ± 6,7

Продовження таблиці 1

Депресивні симптоми Depressive symptoms	Поєднані ФД та СПК Combined FD and IBS n = 38		Функціональна диспепсія Functional dyspepsia n = 59	
	N	% ± m	N	% ± m
Зниження мотивації до навчання Decreased motivation to study	38	100	59	100
Зниження академічної успішності Decline in academic performance	36	94,7 ± 3,6 [*]	35	59,3 ± 6,4
Негативне порівняння себе з іншими Negatively comparison yourself to others	35	92,1 ± 4,4	49	83,1 ± 4,9
Ангедонія / Anged onia				
Нездатність отримувати задоволення Inability to get pleasure	36	94,7 ± 3,63 ^{***}	23	38,9 ± 7,9
Поганий сон / Bad sleep	16	42,1 ± 8,0	19	32,2 ± 6,1
Втомлюваність / Tiredness	21	55,26 ± 8,1 ^{**}	10	16,9 ± 4,9
Порушення апетиту / Disorders of appetite	34	89,5 ± 4,9 ^{**}	34	57,6 ± 6,4
Біль / Pain	38	100 ^{**}	44	74,6 ± 5,7
Почуття самотності / Loneliness	15	39,5 ± 7,9 ^{**}	10	16,9 ± 4,9
Нудьга в школі / Boredom at school	38	100 ^{**}	49	83,1 ± 4,9
Недостатність у друзях / Lack of friends	36	94,7 ± 3,6 ^{**}	45	76,3 ± 5,5
Негативна самооцінка / Negative self-esteem				
Песимізм / Pessimism	34	89,5 ± 4,9 [*]	34	57,6 ± 6,4
Ненавість до себе / Self-hatred	31	81,5 ± 6,3 ^{***}	19	32,2 ± 6,1
Низька самооцінка / Low self-esteem	36	94,74 ± 3,6 ^{***}	23	38,6 ± 6,4
Почуття «мене ніхто не любить» Feeling of «nobody loves me»	29	71,4 ± 6,9 ^{**}	19	32,2 ± 6,1

Примітки / Notes:

ФД – функціональна диспепсія, СПК – синдром подразненого кишечника

відмінність між показниками пацієнтів із поєднаними ФД та СПК і з функціональною диспепсією: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,05.

FD – functional dyspepsia, IBS – irritable bowel syndrome

difference between the indicators of patients with combined FD and IBS, and with functional dyspepsia: *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.05.

Як видно з таблиці 1, більшість симптомів, таких як сумний настрій, тривожність, плаксивість, роздратованість, нерішучість, вірогідно частіше відмічалась у дітей I групи у порівнянні з II групою (p < 0,05). Схильність до самокритики, негативне порівняння з іншими, зниження успішності в школі частіше зустрічались у дітей з поєднаною гастроінтестинальною патологією (p < 0,05).

Підчас порівняльного аналізу частоти депресивних симптомів було виявлено, що кількість дітей з нездатністю отримувати задоволення вірогідно вища в I групі, ніж у дітей II групи (p < 0,01). Такі симптоми як поганий сон, втомлюваність, біль, порушення апетиту вірогідно частіше відмічались у дітей I групи (p < 0,05). Діти з поєднаною патологією вірогідно частіше вказували на почуття самотності, недостатність у друзях (p < 0,05). Діти I групи вірогідно частіше відчували нудьгу в школі (p < 0,05).

У дітей I групи вірогідно частіше, ніж у дітей II групи, зустрічались песимізм (p < 0,05), ненавість до себе (p < 0,001), низька самооцінка (p < 0,001). Діти із поєднаними ФД та СПК частіше вказували на те, «що їх ніхто не любить» (p < 0,01).

У дітей I групи загальний показник за шкалою А «Депресивний настрій» складав 3,16 ± 0,06 бала і вірогідно (p < 0,001) перевищував відповідний показник у дітей II групи (1,64 ± 0,11 бала) (рис. 1). Загальний показник за шкалою В «Міжособистісні труднощі» у дітей I групи складав 2,55 ± 0,24 бала і був вище, ніж у дітей II групи (1,86 ± 0,15 бала) (p < 0,001).

As table 1 shows, most symptoms, such as a sadness, an anxiety, a tearfulness, an irritability, an indecisiveness were more often in children of the I group compared to II group (p < 0.05). Self-criticism, negative comparison with others, and decreased school performance were more often in children with combined gastrointestinal pathology (p < 0.05). When comparative analysis was conducted, the frequency of children with an inability to get pleasure was significantly higher of the I group than in children of the II group (p < 0.01). Symptoms such as bad sleep, a tiredness, a pain, and appetite disturbances were significantly more often in children of the I group (p < 0.05).

Children with combined pathology significantly more often indicated feelings of loneliness and lack of friends (p < 0.05). Children of the I group significantly more often felt bored at school (p < 0.05).

Among children of the I group more often pessimistic (p < 0.05), self-hatred (p < 0.001), and low self-esteem (p < 0.001) were noted than children of the II group. Children with combined FD and IBS more often indicated that «nobody loves them» (p < 0.01).

In children of the I group, the total score on scale A «Depressed mood» was 3.16 ± 0.06 points and significantly exceeded the corresponding score in children of II group (1.64 ± 0.11 points) (p < 0.001) (fig. 1). The total score on scale B «Interpersonal difficulties» in children of the I group was 2.55 ± 0.24 points and was higher than in children of the II group (1.86 ± 0.15 points) (p < 0.001).

Загальний показник за шкалою С «Неефективність у школі» у дітей I групи складав $3,92 \pm 0,09$ бала і не відрізнявся від II групи ($3,05 \pm 0,14$ бала) ($p > 0,05$).

Загальний показник за шкалою D «Ангедонія» у дітей I групи складав $6,45 \pm 0,24$ бала і перевищував цей показник у дітей II групи ($4,31 \pm 0,22$ бала) ($p < 0,01$). Загальний показник за шкалою E «Негативна самооцінка» у дітей I групи складав $3,42 \pm 0,16$ бала, що було вірогідно вище у порівнянні з даним показником у дітей II групи ($1,59 \pm 0,19$ бала).

The total score on the scale C «Ineffectiveness at school» in children of the I group was 3.92 ± 0.099 points and did not differ from II group (3.05 ± 0.14 points) ($p > 0.05$). The total score on the scale «Anhedonia» in children of the I group was 6.45 ± 0.24 points and exceeded this score in children of the II group (4.31 ± 0.22 points) ($p < 0.01$).

The total score on the scale E «Negative self-esteem» in children of the I group was 3.42 ± 0.16 points, it was significantly higher compared to this score in children of the II group (1.59 ± 0.19 points).

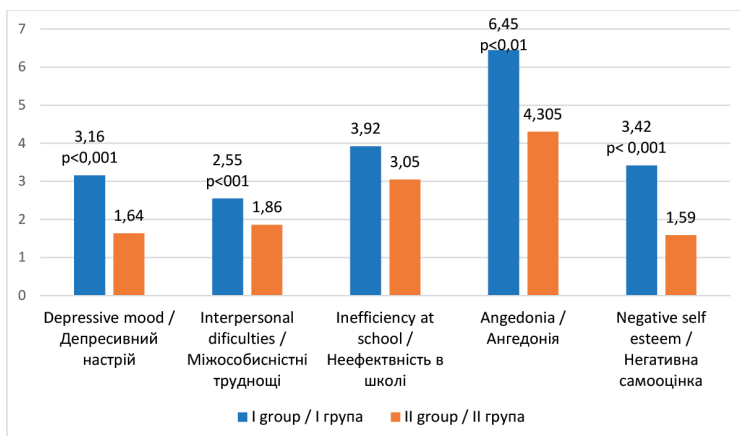


Рис. 1. Загальні показники депресивних симптомів у дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами
Fig. 1. Total indicators of depressive symptoms in children with functional gastrointestinal disorders

Сумарний показник депресії у дітей з поєднаними ФД та СПК був вище, ніж у дітей із ФД ($20,0 \pm 0,78$ проти $13,30 \pm 0,37$) ($p < 0,001$). Кількість дітей, у яких сумарний показник депресивних симптомів перевищував пограничне значення (19 балів) в I групі була вище, ніж у дітей II групи (55,3% проти 8,4%) ($p < 0,05$).

Виявлено прямі кореляційні зв'язки між вираженістю депресивних симптомів та інтенсивністю абдомінального болю ($r = 0,6$; $p < 0,01$); вираженістю порушення випорожнень ($r = 0,6$; $p < 0,01$) (рис. 2).

The summary indicator of depressive symptoms in children with combined FD and IBS was higher than in children with FD alone (20.0 ± 0.78 vs 13.30 ± 0.37) ($p < 0.001$). The proportion of children whose summary indicator of depressive symptoms exceeded the cut-off value (19 points) was higher in I group than in II group (55.3% vs 8.4%) ($p < 0.05$).

Direct correlations were found between the severity of depressive symptoms and the intensity of abdominal pain ($r = 0.6$; $p < 0.01$) and the severity of stool disorders ($r = 0.6$; $p < 0.01$) (fig. 2).

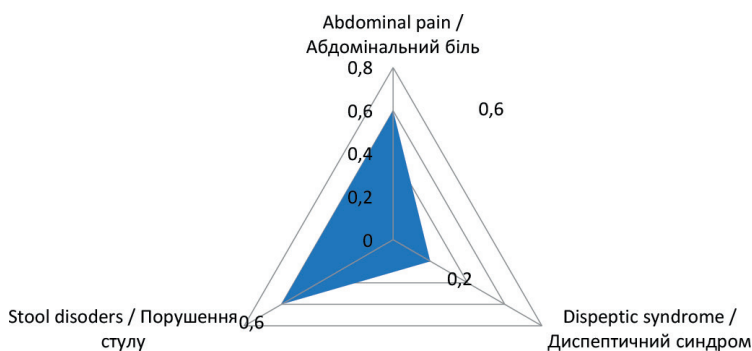


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між сумарним показником депресивних симптомів і клінічними симптомами
Fig. 2. Correlations between summary indicators of depressive symptoms and clinical symptoms

ОБГОВОРЕННЯ

За даними європейських дослідників, частота депресивних симптомів серед дитячої популяції коливається від 9 до 11% [18]. У дітей із функціональними гастроінтестинальними захворюваннями

DISCUSSION

According to European researchers, the level of depressive symptoms among the pediatric population ranges from 9 to 11% [18]. In children with functional gastrointestinal disorders, the frequency of depressive

частота депресивних симптомів значно вища [19, 20]. За даними Данієли Поп та інших, депресивні симптоми зустрічаються у 43% дітей з рецидивуючим абдоминальним болем у животі [8].

Отримані нами результати дослідження узгоджуються з попередніми даними. Скринінгова оцінка виявила підвищений рівень депресивних симптомів у 25,7% дітей із ФГІР, а серед дітей із поєднаними ФД та – у 55,3%. У дослідженні виявлено, що діти з поєднаними ФД та СПК, частіше демонстрували такі депресивні симптоми, як сумний настрій, тривожність, плаксивість, роздратованість, ангедонія, порушення сну, агресивність, самокритика та низька самооцінка, ніж діти лише з ФД. У наших дослідженнях виявлено пряму кореляційну залежність між вираженістю депресивних симптомів та інтенсивністю абдоминального болю, вираженістю порушення випорожнення, що узгоджується з даними літератури [21].

Більш висока частота депресивних симптомів у дітей із поєднаними ФД та СПК може бути зумовлена двонаправленим порушенням взаємодії кишка-мозок: надмірною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що впливає на моторику шлунково-кишкового тракту, та зміною складу мікробіоти і збільшенням проникності кишечника, що в свою чергу підвищує схильність до психічних розладів, особливо тривоги та депресії [9, 22].

Отримані результати вказують на необхідність мультидисциплінарного підходу до лікування дітей із ФГІР, особливо при поєднаних ФД та СПК. Важливим є своєчасне виявлення та корекція депресивних симптомів у цих пацієнтів з метою оптимізації лікування функціональних гастроінтестинальних розладів і профілактики хронізації психоемоційних порушень.

ВИСНОВКИ

У 25,7% дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами виявлено підвищений сумарний показник депресивних симптомів, що перевищує пограничне значення; серед дітей із поєднаними функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника цей показник становив 55,3%.

Частота та вираженість депресивних симптомів за шкалами «Депресивний настрій», «Ангедонія» та «Негативна самооцінка» були достовірно вищими у дітей із поєднаними ФД та СПК порівняно з дітьми, які мали лише ФД.

У дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами виявлено кореляції між вираженістю депресивних симптомів та інтенсивністю абдоминального болю і вираженістю порушень випорожнення.

Отримані дані свідчать про те, що наявність депресивних симптомів може бути одним із факторів, які сприяють формуванню «оверлап-синдрому» функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 160, № 1. P. 99–114.e3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>

symptoms is significantly higher [19, 20]. According to Daniela Pop et al., depressive symptoms occur in 43% of children with recurrent abdominal pain [8].

The results obtained by us are in agreement with previous data. Screening evaluation revealed increased level of the depressive symptoms in 25,7% of children with FGID, and among patients with combined FD and IBS – in 55,3%. The study found that children with combined FD and IBS more often demonstrated such symptoms as sad mood, anxiety, tearfulness, irritability, anhedonia and sleep disturbances, aggressiveness, self-criticism and low self-esteem than children with FD alone. Our studies revealed a direct correlation between the severity of depressive symptoms and the intensity of abdominal pain, the severity of stool disorders, which is in agreement with the results of the literature [21].

The higher frequency of depressive symptoms in children with combined FD and IBS may be explained by the bidirectional disorders gut-brain interaction: excessive activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which affects gastrointestinal motility and changes of the microbiota and increases intestinal permeability, which in turn increases the susceptibility to mental disorders, especially anxiety and depression. [9, 22].

The results obtained by us indicate the need for a multidisciplinary approach to the treatment of children with FGID, especially in cases of combined FD and IBS. It is important to timely identify and correct depressive symptoms in these patients in order to optimize the treatment of functional gastrointestinal disorders and prevent the chronicity of psychoemotional disorders.

CONCLUSIONS

The summar indicator of depressive symptoms exceeding the cut-off value was found in 25.7% of children with functional gastrointestinal disorders; among children with combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome this indicator was 55.3%.

The frequency and severity of depressive symptoms on the scales «Depressed mood», «Anhedonia» and «Negative self-esteem» are significantly higher in children with combined FD and IBS compared to those in children with FD along.

In children with functional gastrointestinal disorders correlations between the severity of depressive symptoms and the intensity of abdominal pain and the severity of bowel disorders were found.

The obtained data indicate that the presence of depressive symptoms may be one of the factors contributing to the formation of the «overlap syndrome» of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome.

REFERENCES

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>

2. Nelissen L.G., Koppen I.J.N., Follett F.R., Boggio-Marzet C., Saps M., Garzon K., et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders among adolescents in Buenos Aires, Argentina. Prevalencia de los trastornos funcionales digestivos entre los adolescentes de Buenos Aires, Argentina. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2018. Vol. 83, № 4. P. 367–374. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.02.014>
3. Altamimi E., Scarpato E., Saleh I., Tantawi K., Alassaf M., Ijam M., et al. National prevalence of functional gastrointestinal disorders in Jordanian children. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2020. Vol. 13. P. 267–272. DOI: <https://doi.org/10.2147/CEG.S256276>
4. Roy S., Eva F.N., Dev D., Roy S., Tipu S.K., Chowdhury S., et al. Prevalence and predictors of functional gastrointestinal disorder among the undergraduate students of Bangladesh. *PLOS ONE*. 2024. Vol. 19, № 12. e0315687. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315687>
5. Jones M.P., Shah A., Walker M.M., Koloski N.A., Holtmann G., Talley N.J. Overlap of heartburn, functional dyspepsia, and irritable bowel syndrome in a population sample: prevalence, temporal stability, and associated comorbidities. *Neurogastroenterology and Motility*. 2022. Vol. 34, № 9. e14349. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.14349>
6. Duffy M., Boggiano V.L., Ganesh R., Mueller M. Functional gastrointestinal disorders. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2023. Vol. 50, № 3. P. 429–446. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.03.006>
7. Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Digestive Diseases*. 2017. Vol. 35, Suppl. 1. P. 5–13. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485409>
8. Pop D., Man S.C., Farcău D. Anxiety and depression in children with irritable bowel syndrome – a narrative review. *Diagnostics*. 2025. Vol. 15, № 4. 433. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics15040433>
9. Huang Q., Yuan H., Li Q., Li Y., Geng S., Zhu Y., et al. Global trends in research related to functional dyspepsia and anxiety or depression over the past two decades: a bibliometric analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2023. Vol. 17. 1218001. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1218001>
10. Aljeradat B., Kumar D., Abdulmuizz S., Kundu M., Almeelawy Y.F., Batareseh D.R., et al. Neuromodulation and the gut-brain axis: therapeutic mechanisms and implications for gastrointestinal and neurological disorders. *Pathophysiology*. 2024. Vol. 31, № 2. P. 244–268. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31020019>
11. Sic A., Cvetkovic K., Manchanda E., Knezevic N.N. Neurobiological implications of chronic stress and metabolic dysregulation in inflammatory bowel diseases. *Diseases*. 2024. Vol. 12. 220. DOI: <https://doi.org/10.3390/diseases12090220>
12. Lee H.J. Is there a link between social media usage and functional gastrointestinal disorders in children? *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2023. Vol. 66. P. 169–170. DOI: <https://doi.org/10.3345/cep.2023.00143>
13. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A., et al. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019. Vol. 64, № 2. P. 480–486. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6>
14. Соловійова Г.А. Сучасні рекомендації з діагностики та лікування функціональної диспепсії. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2021. № 10 (503). URL: <https://health-ua.com/article/66184-suchasn-rekomendatc-z-dagnostiki-ta-lkuvannya-funkcionalno-dispeps>
15. Ткач С.М. Наявні та перспективні методи фармакотерапії функціональної гастроінтестинальної патології. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»*. 2017. № 1 (43). URL: <https://health-ua.com/article/25020-nayavn-ta-perspektivn-metodi-farmakoterap-funkcionalno-gastrontestinalno-pa>
16. Kovacs M. *The Children's Depression Inventory (CDI) manual*. Toronto: Multi-Health Systems; 1992. URL: <https://www.scienceopen.com/book?vid=761e0bdc-c7a2-44a1-9730-c8aa4bed7424>
17. Невоя М.В. Психоемоційні розлади у дітей з пульмонологічною патологією та роль нейротрансмітерів і вітаміну D у їх виникненні. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023. Т. 27, № 2. С. 226–235. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-08](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-08)
18. Sokratis S., Christos Z., Despo P., Maria K. Prevalence of depressive symptoms among schoolchildren in Cyprus: a cross-sectional descriptive correlational study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2017. Vol. 11. 7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13034-017-0145-8>
19. Lee S.Y., Ryu H.S., Choi S.C., Jang S.H. A study of psychological factors associated with functional gastrointestinal disorders and use of health care. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2020. Vol. 18, № 4. P. 580–586. DOI: <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.4.580>
20. Van Oudenhove L., Crowell M.D., Drossman D.A., Halpert A.D., Keefer L., Lackner J.M., et al. Biopsychosocial aspects of functional
2. Nelissen LG, Koppen IJN, Follett FR, Boggio-Marzet C, Saps M, Garzon K, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders among adolescents in Buenos Aires, Argentina. Prevalencia de los trastornos funcionales digestivos entre los adolescentes de Buenos Aires, Argentina. *Revista de Gastroenterología de México (English)*. 2018;83(4):367–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.02.014>
3. Altamimi E, Scarpato E, Saleh I, Tantawi K, Alassaf M, Ijam M, et al. National prevalence of functional gastrointestinal disorders in Jordanian children. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2020;13:267–72. DOI: <https://doi.org/10.2147/CEG.S256276>
4. Roy S, Eva FN, Dev D, Roy S, Tipu SK, Chowdhury S, et al. Prevalence and predictors of functional gastrointestinal disorder among the undergraduate students of Bangladesh. *PLOS ONE*. 2024;19(12):e0315687. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315687>
5. Jones MP, Shah A, Walker MM, Koloski NA, Holtmann G, Talley NJ. Overlap of heartburn, functional dyspepsia, and irritable bowel syndrome in a population sample: prevalence, temporal stability, and associated comorbidities. *Neurogastroenterology and Motility*. 2022;34(9):e14349. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.14349>
6. Duffy M, Boggiano VL, Ganesh R, Mueller M. Functional gastrointestinal disorders. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2023;50(3):429–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.03.006>
7. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Digestive Diseases*. 2017;35(Suppl. 1):5–13. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485409>
8. Pop D, Man SC, Farcău D. Anxiety and depression in children with irritable bowel syndrome – a narrative review. *Diagnostics*. 2025;15(4):433. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics15040433>
9. Huang Q, Yuan H, Li Q, Li Y, Geng S, Zhu Y, et al. Global trends in research related to functional dyspepsia and anxiety or depression over the past two decades: a bibliometric analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1218001. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1218001>
10. Aljeradat B, Kumar D, Abdulmuizz S, Kundu M, Almeelawy YF, Batareseh DR, et al. Neuromodulation and the gut-brain axis: therapeutic mechanisms and implications for gastrointestinal and neurological disorders. *Pathophysiology*. 2024;31(2):244–68. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31020019>
11. Sic A, Cvetkovic K, Manchanda E, Knezevic NN. Neurobiological implications of chronic stress and metabolic dysregulation in inflammatory bowel diseases. *Diseases*. 2024;12:220. DOI: <https://doi.org/10.3390/diseases12090220>
12. Lee HJ. Is there a link between social media usage and functional gastrointestinal disorders in children? *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2023;66:169–70. DOI: <https://doi.org/10.3345/cep.2023.00143>
13. von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, McMaster J, Rich G, Shah A, et al. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019;64(2):480–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6>
14. Soloviova HA. Modern recommendations for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Medical Newspaper "Health of Ukraine 21st Century"*. 2021;10(503). (in Ukrainian). URL: <https://health-ua.com/article/66184-suchasn-rekomendatc-z-dagnostiki-ta-lkuvannya-funkcionalno-dispeps>
15. Tkach SM. Current and perspective methods of pharmacotherapy for functional gastrointestinal pathology. *Medical Newspaper "Health of Ukraine 21st Century". Thematic Issue "Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology"*. 2017;1(43). (in Ukrainian). URL: <https://health-ua.com/article/25020-nayavn-ta-perspektivn-metodi-farmakoterap-funkcionalno-gastrontestinalno-pa>
16. Kovacs M. *The Children's Depression Inventory (CDI) manual*. Toronto: Multi-Health Systems; 1992. URL: <https://www.scienceopen.com/book?vid=761e0bdc-c7a2-44a1-9730-c8aa4bed7424>
17. Nevoia MV. Psycho-emotional disorders in children with pulmonary pathology and the role of neurotransmitters and vitamin D in their occurrence. *Bulletin of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27(2):226–35. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-08](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-08)
18. Sokratis S, Christos Z, Despo P, Maria K. Prevalence of depressive symptoms among schoolchildren in Cyprus: a cross-sectional descriptive correlational study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2017;11:7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13034-017-0145-8>
19. Lee SY, Ryu HS, Choi SC, Jang SH. A study of psychological factors associated with functional gastrointestinal disorders and use of health care. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2020;18(4):580–6. DOI: <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.4.580>
20. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, et al. Biopsychosocial aspects of functional

- gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016. Advance online publication. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027>
21. Güven B., Gülerman F., Akyüz E., Aydın G. Emotional dysregulation in adolescents with functional gastrointestinal disorders. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 21, № 1. P. 24–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.02.002>
22. Al-Beltagi M., Saeed N.K., Bediwy A.S., Elbeltagi R. Breaking the cycle: psychological and social dimensions of pediatric functional gastrointestinal disorders. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2025. Vol. 14, № 2. 103323. DOI: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v14.i2.103323>

- gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; Advance online publication. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027>
21. Güven B, Gülerman F, Akyüz E, Aydın G. Emotional dysregulation in adolescents with functional gastrointestinal disorders. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2020;21(1):24–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.02.002>
22. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R. Breaking the cycle: psychological and social dimensions of pediatric functional gastrointestinal disorders. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2025;14(2):103323. DOI: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v14.i2.103323>

Перспективи подальших досліджень

Подальшою метою дослідження є вивчення впливу депресії на мікробіоту у дітей з поєднаними функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника.

Prospects for further research

Further research objectives are aimed at studying of influence of depression on microbiota in children with combined functional dyspepsia and irritable bowel syndrome.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

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

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (витяг з протоколу № 13 від 01 листопада 2023 р.). На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків/опікунов дітей віком до 14 років та згоду дітей віком старше 14 років.

Ethics statement

The authors of the manuscript explicitly confirm that the study was conducted using data from primary medical records. The research was carried out in accordance with the ethical standards of the World Medical Association's Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects, the Directive 86/609/EEC of the European Society on the participation of humans in biomedical research, as well as Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of the Medical Faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Extract from Protocol No. 13 dated November 1, 2023). Informed consent was obtained from the parents/guardians of children under the age of 14 and from the children themselves aged over 14 years.

Використання штучного інтелекту

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

Use of Artificial Intelligence

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

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

Data availability statement

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

за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента,
з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

reasonable request to the corresponding author, subject
to confidentiality requirements and ethical standards.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету
України.

Funding information

Funding by expenditures of the State Budget
of Ukraine.

Подяка

Автори висловлюють подяку за допомогу у прове-
дженні досліджень співробітникам Комунального неко-
мерційного підприємства «Міська дитяча клінічна
лікарня № 23» Харкова.

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to the staff
of the City Children's Clinical Hospital No. 23 in Kharkiv
for their assistance in conducting this study.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Белоусова Ольга Юріївна – доктор медичних наук,
професор Клініки дитячих хвороб Інституту клінічної меди-
цини медичного факультету Вільнюського університету,
Вільнюський університетський госпіталь «Сантарос клініка»;
вул. Сантаріскіу, буд. 2, м. Вільнюс, Литва, 08661;

е-mail: olga.yu.belousova@gmail.com

тел.: +3 (70) 642-10-590

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

Шевченко Наталя Станіславівна – доктор медичних
наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії Харківського
національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства
освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;

е-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

тел.: +38 (057) 262-50-19

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

Зімницька Тетяна Василівна – кандидат медичних
наук, доцент кафедри педіатрії Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки
України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: zimnytska@karazin.ua

тел.: +38 (067) 728-15-07

Внесок автора: статистична обробка інформації,
написання статті.

Казарян Лариса Володимирівна – доктор філософії
в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»,
лікар педіатр Медичного центру «Your baby»; вул. Коопера-
тивна, буд. 30, м. Харків, Україна, 61003;

е-mail: larisa.kazaryan.lk@gmail.com

тел.: +38 (050) 597-58-33

Внесок автора: відбір пацієнтів у рамках досліджу-
ваної проблеми, написання статті.

Крутенко Наталія Володимирівна – доктор філософії
в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»,
асистент кафедри педіатрії Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки
України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: n.v.krutenko@karazin.ua

тел.: +38 (095) 655-99-93

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

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Belousova Olha Yuriivna – Doctor of Medicine Sciences,
Professor of the Clinic for Children's Diseases at the Institute
of Clinical Medicine of Faculty of Medicine of the Vilnius
University Hospital Santaros Klinikos, 2 Santariskiu Str., Vilnius,
Lithuania, 08661;

е-mail: olga.yu.belousova@gmail.com

tel.: +3 (70) 642-10-590

Author's contribution: critical revision of the article,
final approval of the article.

Shevchenko Natalia Stanislavivna – Doctor of Medical
Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics
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: natalia.shevchenko@karazin.ua

tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: collecting, processing and analyzing
information, critical revision of the article writing the article.

Zimnytska Tetiana Vasylivna – Candidate of Medical
Sciences, Associate Professor of Department of Pediatrics 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: zimnytska@karazin.ua

tel.: +38 (067) 728-15-07

Author's contribution: statistical processing the
obtained data, writing article.

Kazarian Larysa Volodymyrivna – Doctor of Philosophy
in Health Care in Specialty «Medicine», pediatrician of the
Medical center «Your baby», 30 Koperativna Str., Kharkiv,
Ukraine, 61003;

е-mail: larisa.kazaryan.lk@gmail.com

tel.: +38 (050) 597-58-33

Author's contribution: selecting patients in the scope
of the study issue, writing the article.

Krutenko Nataliia Volodymyrivna – Doctor of Philosophy
in Health Care in Specialty «Medicine», Assistant Professor
of Department of Pediatrics 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: n.v.krutenko@karazin.ua

tel.: +38 (095) 655-99-93

Author's contribution: study design development,
selection of literary sources on the topic of the work.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
09.07.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.08.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
20.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-02>
УДК: 616.24-006.6:615.35: 575.113



IFN γ -асоційований генний підпис як потенційний прогностичний біомаркер виживаності та відповіді на імунотерапію при аденокарциномі легень

Москаленко Ю.В.,  <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>, e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Сумський державний університет
Міністерства освіти і науки України, Суми, Україна

IFN γ -associated gene signature as a potential prognostic biomarker of survival and immunotherapy response in lung adenocarcinoma

Moskalenko Yu.V.,  <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>, e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Sumy State University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, Ukraine

Ключові слова:

аденокарцинома легень, IFN γ -асоційований генний підпис, імунотерапія, прогностичні біомаркери, загальна виживаність.

Для кореспонденції:

Москаленко Юлія Василівна
Сумський державний університет Міністерства освіти і науки України, кафедра онкології та радіології;
вул. Привокзальна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40022;
e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

© Москаленко Ю.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Аденокарцинома легень є найбільш поширеною формою недрібноклітинного раку легень з високою летальністю. Визначення молекулярних маркерів, здатних передбачити ефективність імунотерапії, залишається актуальним завданням сучасної онкології. Одним із таких маркерів розглядається IFN γ -асоційований генний підпис, що відображає рівень активації імунного мікрооточення пухлини.

Мета роботи – оцінити взаємозв'язок між експресією IFN γ -асоційованого генного підпису та загальною виживаністю хворих на аденокарциному легень, а також визначити його потенційну прогностичну цінність.

Матеріали і методи. Проаналізовано дані 390 пацієнтів з відкритої онкологічної бази The Cancer Genome Atlas (проект TCGA-LUAD), включаючи клінічні, мутаційні та транскриптомні характеристики. Експресію IFN γ -підпису розраховано як середнє логарифмованих значень експресії 10 генів (CXCL9, CXCL10, CXCL11, IDO1, IRF9, CCR5, STAT1, PRF1, IFNG, HLA-DRA). Групи високої та низької експресії сформовано на основі ROC-аналізу. Статистичну обробку проведено з використанням Карлан–Мейєра, chi-squared тесту та моделі пропорційних ризиків Кокса.

Результати. Пацієнти з високою експресією IFN γ -асоційованого генного підпису ($n = 189$) мали достовірно довшу медіану загальної виживаності (47,4 проти 41,2 міс, $p = 0,0438$). Вища експресія асоціювалася з жіночою статтю (62,4% проти 46,3%, $p = 0,001$) та I стадією захворювання ($p = 0,034$). Мутація KEAP1 частіше траплялась у групі з низькою експресією IFN γ -підпису (23,9% проти 12,2%, $p = 0,003$), а мутація EGFR – у групі з високою експресією IFN γ -підпису (20,1% проти 9,5%, $p = 0,003$). У багатфакторному аналізі єдиним незалежним фактором гіршого прогнозу виявилась мутація STK11 (HR = 1,52; $p = 0,045$).

Висновки. IFN γ -асоційований генний підпис корелює з кращими клініко-біологічними характеристиками та виживаністю, але його незалежна прогностична цінність потребує подальших досліджень.

Для цитування:

Москаленко Ю.В. IFN γ -асоційований генний підпис як потенційний прогностичний біомаркер виживаності та відповіді на імунотерапію при аденокарциномі легень. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 4(55). С. 510–522. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-02>

Keywords:

lung adenocarcinoma, IFN γ -associated gene signature, immunotherapy, prognostic biomarkers, overall survival.

ABSTRACT

Background. Lung adenocarcinoma is the most common form of non-small cell lung cancer and is associated with high mortality. Identifying molecular markers capable of predicting the effectiveness of immunotherapy remains a pressing challenge in modern oncology. One such marker is the IFN γ -associated gene signature, which reflects the level of activation within the tumor immune microenvironment.

For correspondence:

Moskalenko Yuliia Vasyilivna
Sumy State University of the Ministry
of Education and Science of Ukraine,
Department of Oncology and Radiology;
31 Pryvokzalna Str., Sumy, Ukraine,
40022;
e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

© Moskalenko Yu.V., 2025

Purpose – to evaluate the association between the expression of the IFN γ -associated gene signature and overall survival in patients with lung adenocarcinoma, as well as to determine its potential prognostic value.

Materials and methods. Data from 390 patients were analyzed from the open oncological database The Cancer Genome Atlas (TCGA-LUAD project), including clinical, mutational, and transcriptomic characteristics. Expression of the IFN γ signature was calculated as the average of the log-transformed expression values of 10 genes (CXCL9, CXCL10, CXCL11, IDO1, IRF9, CCR5, STAT1, PRF1, IFNG, HLA-DRA). High and low expression groups were defined based on ROC analysis. Statistical analyses were performed using Kaplan–Meier estimates, chi-squared tests, and Cox proportional hazards models.

Results. Patients with high expression of the IFN γ -associated gene signature ($n = 189$) had a significantly longer median overall survival (47.4 vs. 41.2 months, $p = 0.0438$). Higher expression was associated with female sex (62.4% vs. 46.3%, $p = 0.001$) and stage I disease ($p = 0.034$). KEAP1 mutations were more frequent in the low-expression group (23.9% vs. 12.2%, $p = 0.003$), while EGFR mutations were more common in the high-expression group (20.1% vs. 9.5%, $p = 0.003$). In multivariate analysis, the only independent predictor of poorer prognosis was the STK11 mutation (HR = 1.52; $p = 0.045$).

Conclusions. The IFN γ -associated gene signature correlates with more favorable clinicopathological features and overall survival; however, its independent prognostic value requires further investigation.

For citation:

Moskalenko YuV. IFN γ -associated gene signature as a potential prognostic biomarker of survival and immunotherapy response in lung adenocarcinoma. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(4(55)):510–522. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-02>

ВСТУП

Аденокарцинома легень залишається однією з найпоширеніших і летальних форм недрібноклітинного раку легень, з високим рівнем гетерогенності та обмеженою ефективністю традиційного лікування на пізніх стадіях. Імунотерапія, зокрема інгібітори контрольних точок PD-1/PD-L1, значно покращила результати лікування у певної категорії пацієнтів [1]. Проте, чутливість до цього підходу варіюється, що зумовлює потребу у виявленні надійних біомаркерів відповіді на терапію та факторів виживаності.

Одним із таких факторів є інтерферон-гамма (IFN γ), цитокін, що відіграє ключову роль в активації протипухлинного імунітету. IFN γ індукуює експресію низки генів, які сприяють антиген-презентації (HLA-DRA), рекрутуванню CD8 $^{+}$ Т-клітин (CXCL9, CXCL10, CXCL11) та активації цитотоксичних ефektorів (PRF1, STAT1, IRF9) [2]. Сукупність цих транскрипційно активованих генів формує так званий IFN γ -асоційований генний підпис – інтегральний молекулярний показник, що відображає рівень активації IFN γ -сигнального каскаду в пухлині. Цей підпис дедалі частіше використовується для оцінки «гарячості» імунного мікрооточення, оскільки його високі значення корелюють із більшою інфільтрацією імункомпетентних клітин і підвищеною чутливістю до імунотерапії. Через ці механізми IFN γ -асоційований генний підпис асоціюється з так званим «гарячим» імунним фенотипом пухлин, що характеризується високою інфільтрацією Т-клітин і кращою відповіддю на імунотерапію [3, 4].

Дослідження показали, що високий рівень експресії IFN γ -асоційованих генів корелює з підвищеною чутливістю до блокади PD-1, завдяки активації осі IFN γ –STAT1–IRF1, яка відіграє вирішальну роль у створенні імуногенних умов у мікрооточенні пухлини [5, 6]. Водночас, IFN γ може опосередковувати апоптоз

INTRODUCTION

Lung adenocarcinoma remains one of the most prevalent and lethal forms of non-small cell lung cancer, characterized by a high degree of heterogeneity and limited efficacy of conventional treatments in advanced stages. Immunotherapy, particularly immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1, has significantly improved treatment outcomes for certain groups of patients [1]. However, responsiveness to this approach varies, highlighting the need to identify reliable biomarkers of therapeutic response and survival predictors.

One such factor is interferon-gamma (IFN γ), a cytokine that plays a key role in activating antitumor immunity. IFN γ induces the expression of a set of genes involved in antigen presentation (HLA-DRA), recruitment of CD8 $^{+}$ T cells (CXCL9, CXCL10, CXCL11), and activation of cytotoxic effectors (PRF1, STAT1, IRF9) [2]. The collective transcriptional activation of these genes constitutes the so-called IFN γ -associated gene signature – an integrated molecular indicator that reflects the activation level of the IFN γ signaling cascade within the tumor. This signature is increasingly used to assess the «immunological hotness» of the tumor microenvironment, as high values correlate with increased infiltration of immunocompetent cells and enhanced sensitivity to immunotherapy. Through these mechanisms, the IFN γ -associated gene signature is linked to the so-called «hot» immune phenotype of tumors, characterized by robust T-cell infiltration and a better response to immunotherapy [3, 4].

Studies have demonstrated that a high expression level of IFN γ -associated genes correlates with increased sensitivity to PD-1 blockade, due to activation of the IFN γ –STAT1–IRF1 axis, which plays a pivotal role in creating immunogenic conditions within the tumor microenvironment [5, 6]. Simultaneously, IFN γ can mediate tumor cell apoptosis by inducing endoplasmic reticulum

пухлинних клітин, індукуючи ендоплазматичний стрес [7], та сприяти нормалізації судинного русла пухлини, підвищуючи доступність імунних клітин [8].

Однак, у частини пацієнтів імунний вплив IFN γ викликає зворотні ефекти, включаючи активацію регуляторних Т-клітин або фібробластів, що пригнічують презентацію антигенів і знижують ефективність імунотерапії [9]. Мутації в ключових онкогенах (наприклад, STK11, EGFR) можуть додатково порушувати IFN γ -сигнальний шлях, погіршуючи прогноз [10, 11].

Беручи до уваги цей подвійний ефект, ми висуваємо гіпотезу, що високий рівень експресії IFN γ -асоційованих генів пов'язаний з покращеною загальною виживаністю хворих на аденокарциному легень завдяки формуванню більш активного протипухлинного імунного середовища. Більше того, цей показник може слугувати прогностичним біомаркером чутливості до імунотерапії.

Для реалізації поставленої мети ми використали дані з відкритої онкологічної бази The Cancer Genome Atlas (TCGA), яка є одним з найповніших джерел високоякісної молекулярної та клінічної інформації про пухлини. Високий рівень стандартизації даних, велика кількість зразків та широке охоплення молекулярно-генетичних змін роблять TCGA оптимальним ресурсом для досліджень у сфері персоналізованої онкології.

Мета роботи – оцінити зв'язок між рівнем експресії IFN γ -асоційованих генів і загальною виживаністю пацієнтів з аденокарциномою легень, а також провести аналіз потенційного прогностичного значення цього показника для ефективності імунотерапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Збір даних. Для проведення дослідження ми зібрали інформацію з трьох відкритих онкологічних баз даних: TCGA (<https://portal.gdc.cancer.gov/>), cBioPortal (<https://www.cbioportal.org/>) та UCSC Xena Browser (<https://xenabrowser.net>). Досліджувана когорта пацієнтів складалася із пацієнтів, які входили до проекту TCGA-LUAD (n=585). Клінічні дані, такі як стать, вік, стадія, тривалість виживаності та статус виживаності, були витягнуті з репозиторію TCGA. Дані про імунні фенотипи пухлин та транскриптомні профілі експресії генів, отримані методом RNA-seq, були зібрані з бази даних Xena Browser. Мутаційний матрикс бази cBioPortal став першоджерелом для оцінювання мутацій TP53, EGFR, KRAS, BRAF, KEAP1 та STK11.

Критеріями включення у дослідження вважали наявність інформації про стать, вік, статус виживання, тривалість виживання, а також результатів мутаційного статусу кожного із досліджуваних генів. У зв'язку з відсутністю певних клінічних даних було виключено 128 пацієнтів. Ще 67 пацієнтів мали неповні результати щодо мутацій TP53, EGFR, KRAS, BRAF, KEAP1 або STK11, що також стало підставою для виключення із дослідження. Для решти пацієнтів (n=390) були наявні усі транскриптомні дані. Таким чином, до складу фінальної досліджуваної когорти увійшли 390 хворих на аденокарциному легень, що мали повний набір клінічних та молекулярно-генетичних даних.

Оцінювання експресії IFN γ -асоційованого генного підпису. IFN γ -асоційований генний підпис

stress [7] and contribute to vascular normalization in the tumor, thereby improving immune cell accessibility [8].

However, in some patients, the immunological pressure exerted by IFN γ can lead to adverse effects, including activation of regulatory T cells or fibroblasts that suppress antigen presentation and reduce the effectiveness of immunotherapy [9]. Mutations in key oncogenes (e.g., STK11, EGFR) may further disrupt the IFN γ signaling pathway, thereby worsening the prognosis [10, 11].

Given this dual role, we hypothesize that high expression of IFN γ -associated genes is linked to improved overall survival in patients with lung adenocarcinoma, owing to the formation of a more active antitumor immune environment. Furthermore, this gene signature may serve as a prognostic biomarker of responsiveness to immunotherapy.

To pursue this objective, we utilized data from The Cancer Genome Atlas (TCGA), one of the most comprehensive publicly available repositories of high-quality molecular and clinical tumor data. The high standardization of the data, large sample sizes, and extensive coverage of molecular alterations make TCGA an optimal resource for research in personalized oncology.

Objective – to evaluate the relationship between the expression level of IFN γ -associated genes and overall survival in lung adenocarcinoma patients, as well as to explore the potential prognostic significance of this gene signature for immunotherapy outcomes.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Data collection. For this study, we collected data from three publicly available oncology databases: The Cancer Genome Atlas (TCGA) (<https://portal.gdc.cancer.gov/>), cBioPortal (<https://www.cbioportal.org/>), and UCSC Xena Browser (<https://xenabrowser.net>). The study cohort consisted of patients included in the TCGA-LUAD project (n=585). Clinical data – such as sex, age, tumor stage, overall survival (OS) time, and OS status – were retrieved from the TCGA repository. Data on tumor immune phenotypes and transcriptomic gene expression profiles obtained via RNA sequencing (RNA-seq) were sourced from the UCSC Xena Browser. The mutation matrix available through the cBioPortal database served as the primary source for assessing mutations in the genes TP53, EGFR, KRAS, BRAF, KEAP1, and STK11.

The inclusion criteria for the study required the availability of information on sex, age, survival status, survival duration, as well as the mutational status results for each of the studied genes. Due to the absence of certain clinical data, 128 patients were excluded. An additional 67 patients had incomplete results regarding mutations in TP53, EGFR, KRAS, BRAF, KEAP1, or STK11, which also led to their exclusion from the study. For the remaining patients (n=390), complete transcriptomic data were available. Thus, the final study cohort included 390 patients with lung adenocarcinoma who had a full set of clinical and molecular genetic data.

Evaluation of IFN γ -associated gene signature expression. The IFN γ -associated gene signature was

був сформований на основі десяти генів, залучених до інтерферон- γ -опосередкованої імунної відповіді: CXCL9, CXCL10, CXCL11, IDO1, IRF9, CCR5, STAT1, PRF1, IFNG, HLA-DRA [2]. Дані експресії для кожного гена були отримані у вигляді нормалізованих транскриптомних значень ($\log_2(\text{RSEM}+1)$) з відкритого репозиторію TCGA. Сумарний підпис розраховували як середнє арифметичне логарифмованих значень експресії цих генів для кожного зразка.

Для стратифікації пацієнтів на групи з високою та низькою експресією IFN γ -асоційованого підпису було проведено ROC-аналіз. Оптимальною точкою відсічення виявилось значення 5,62 $\log_2(\text{RSEM}+1)$.

Статистичний аналіз. Використовуючи Stata 19.5 (StataCorp LLC, TX, USA), виконано chi-squared test для оцінювання зв'язку між клінічними, молекулярно-генетичними характеристиками пацієнтів та експресією IFN γ -асоційованого генного підпису. Описова статистика представлена у вигляді абсолютних чисел, стандартної похибки та відсотків. Загальну виживаність пацієнтів з низькою та високою експресією IFN γ -асоційованого генного підпису візуалізували за допомогою кривих Каплана-Майєра та оцінювали логарифмічним ранговим тестом (Log-rank test). Для візуалізації профілю експресії IFN γ -асоційованих генів було побудовано теплову карту з ієрархічною кластеризацією. Попередньо значення експресії кожного гена було стандартизовано у вигляді z-score для порівняння між пацієнтами. Багатофакторним регресійним аналізом Кокса визначали функції ризику (HRs), 95% довірчі інтервали (ДІ) та значення p. Статистично значимим вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Характеристика пацієнтів

У дослідженні було проаналізовано зв'язок між експресією IFN γ -асоційованого генного підпису, клінічними й молекулярно-генетичними характеристиками 390 хворих на аденокарциному легень. Пацієнти були розподілені на дві групи відповідно до експресії IFN γ -асоційованого генного підпису: із низькою ($n = 201$) та високою ($n = 189$) експресією.

Вікові характеристики пацієнтів не відрізнялись між групами (середній вік: 65,0 $\pm$ 9,98 року у групі з низьким рівнем IFN γ та 65,5 $\pm$ 10,17 року у групі з високим рівнем; $p = 0,951$). Частка пацієнтів віком < 60 років та ≥ 60 років також не показала статистично значущої різниці між групами.

Натомість, було виявлено статистично значущий зв'язок між експресією IFN γ -асоційованого генного підпису та статтю: у групі з високим рівнем IFN γ жінки становили 62,4%, тоді як у групі з низьким рівнем – лише 46,3% ($p = 0,001$). Аналіз стадії захворювання також виявив відмінності ($p = 0,034$), зокрема більша частка пацієнтів на I стадії мала високий рівень IFN γ .

Серед молекулярно-генетичних характеристик наявність мутації KEAP1 була асоційована з низькою експресією IFN γ -асоційованого генного підпису: мутацію виявлено у 23,9% пацієнтів з низькою експресією IFN γ -підпису проти 12,2% у групі з високою ($p = 0,003$). Подібна тенденція спостерігалась і для мутації EGFR, яка частіше зустрічалась у групі

constructed based on the expression of ten genes involved in interferon-gamma-mediated immune response: CXCL9, CXCL10, CXCL11, IDO1, IRF9, CCR5, STAT1, PRF1, IFNG, and HLA-DRA [2]. Gene expression data were retrieved as normalized transcriptomic values ($\log_2(\text{RSEM}+1)$) from the open-access TCGA repository. The composite signature was calculated as the arithmetic mean of the log-transformed expression values of these genes for each individual sample.

To stratify patients into high and low expression groups, a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted, identifying an optimal cutoff value of 5.62 $\log_2(\text{RSEM}+1)$.

Statistical analysis. Statistical analyses were performed using Stata 19.5 (StataCorp LLC, TX, USA). The chi-squared test was applied to evaluate the association between clinical and molecular-genetic characteristics and the expression level of the IFN γ -associated gene signature. Descriptive statistics are presented as absolute numbers, standard errors, and percentages. Kaplan–Meier curves were used to visualize overall survival in patients with low versus high IFN γ signature expression, and survival differences were assessed using the log-rank test. A heatmap with hierarchical clustering was generated to visualize the expression profiles of the IFN γ -associated genes. Gene expression values were standardized as z-scores to enable comparisons between patients. Multivariate Cox regression analysis was performed to calculate hazard ratios (HRs), 95% confidence intervals (CIs), and p-values. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Patient characteristics

This study analyzed the association between IFN γ -associated gene signature expression and clinical and molecular-genetic characteristics in 390 patients with lung adenocarcinoma. Patients were divided into two groups based on IFN γ signature expression levels: low expression ($n = 201$) and high expression ($n = 189$).

Age distribution was similar between groups (mean age: 65.0 $\pm$ 9.98 years in the low IFN γ group vs. 65.5 $\pm$ 10.17 years in the high IFN γ group; $p = 0.951$). The proportion of patients aged < 60 and ≥ 60 years also did not differ significantly between groups.

In contrast, a statistically significant association was found between IFN γ signature expression and sex: in the high-expression group, females accounted for 62.4%, compared to 46.3% in the low-expression group ($p = 0.001$). Disease stage analysis also revealed significant differences ($p = 0.034$), with a higher proportion of stage I patients in the high-expression group.

Among molecular-genetic variables, the presence of KEAP1 mutations was associated with low IFN γ signature expression: 23.9% in the low-expression group vs. 12.2% in the high-expression group ($p = 0.003$). A similar trend was observed for EGFR mutations, which were more frequent in the high-expression group (20.1% vs. 9.5%, $p = 0.003$). Other molecular alterations, including mutations in KRAS, TP53, BRAF, and STK11,

з високою експресією IFN γ -підпису (20,1% проти 9,5%, $p = 0,003$). Інші молекулярні змінні, зокрема мутації KRAS, TP53, BRAF та STK11, не показали статистично значущих асоціацій з експресією IFN γ -асоційованого генного підпису (табл. 1).

did not show statistically significant associations with IFN γ signature expression (Table 1).

Таблиця 1. Зв'язок між показником IFN γ , клінічними та молекулярно-генетичними характеристиками хворих на аденокарциному легень
Table 1. Association between the IFN γ signature and clinical and molecular-genetic characteristics in patients with lung adenocarcinoma

Змінні Variables	Загалом Total, n = 390	Низька експресія IFN γ -асоційованого генного підпису Low IFN γ -associated gene signature expression, n = 201	Висока експресія IFN γ -асоційованого генного підпису High IFN γ -associated gene signature expression, n = 189	p
Вік (роки) / Age (years), n (%) Середній / Medium <60 ≥60	65,2±10,06 112 (28,7) 278 (71,3)	65,0±9,98 58 (28,9) 143 (71,1)	65,5±10,17 54 (28,6) 135 (71,4)	0,951
Стать / Sex, n (%) Жіноча / Female Чоловіча / Male	211 (54,1) 179 (45,9)	93 (46,3) 108 (53,7)	118 (62,4) 71 (37,6)	0,001
Стадія / Stage, n (%) I II III IV Невідома (Unknown)	190 (48,7) 76 (19,5) 51 (13,1) 18 (4,6) 55 (14,1)	83 (41,3) 45 (22,4) 27 (13,4) 11 (5,5) 35 (17,4)	107 (56,6) 31 (16,4) 24 (12,7) 7 (3,7) 20 (10,6)	0,034
Мутація / Mutation KRAS, n (%) Присутня / Present Відсутня / Absent	126 (32,3) 264 (67,7)	71 (35,3) 130 (64,7)	55 (29,1) 134 (70,9)	0,189
Мутація / Mutation TP53, n (%) Присутня / Present Відсутня / Absent	194 (49,7) 196 (50,3)	106 (52,7) 95 (47,3)	88 (46,6) 101 (53,4)	0,223
Мутація / Mutation KEAP1, n (%) Присутня / Present Відсутня / Absent	71 (18,2) 319 (81,8)	48 (23,9) 153 (76,1)	23 (12,2) 166 (87,8)	0,003
Мутація / Mutation BRAF, n (%) Присутня / Present Відсутня / Absent	26 (6,7) 364 (93,3)	16 (8,0) 185 (92,0)	10 (5,3) 179 (94,7)	0,291
Мутація / Mutation EGFR, n (%) Присутня / Present Відсутня / Absent	57 (14,6) 333 (85,4)	19 (9,5) 182 (90,5)	38 (20,1) 151 (79,9)	0,003
Мутація / Mutation STK11, n (%) Присутня / Present Відсутня / Absent	62 (15,9) 328 (84,1)	32 (16,0) 169 (84,0)	30 (15,9) 159 (84,1)	0,990

Примітка: Для підрахунку значення p було використано chi-squared test.

Вживаність пацієнтів

Для оцінки впливу експресії IFN γ -асоційованого генного підпису на загальну виживаність було проведено аналіз виживаності із використанням методу Каплана-Майєра. Пацієнти з високою експресією IFN γ -асоційованого генного підпису мали довшу виживаність (медіана 47,4 міс. міжквартильний діапазон 23,7–165,4) порівняно з групою з низькою експресією IFN γ -асоційованого генного підпису (медіана 41,2 міс.; міжквартильний діапазон 16,8–87,2). Порівняння кривих виживаності за допомогою лог-рангового тесту виявило статистично значущу різницю між групами

Patient survival

To assess the impact of IFN γ -associated gene signature expression on overall survival, a Kaplan–Meier survival analysis was conducted. Patients with high expression of the IFN γ -associated gene signature demonstrated longer survival (median: 47.4 months; interquartile range: 23.7–165.4) compared to those with low expression (median: 41.2 months; interquartile range: 16.8–87.2). Comparison of the survival curves using the log-rank test revealed a statistically significant difference between the groups ($\chi^2(1) = 4.06$; $p = 0.0438$), indicating

($\chi^2(1) = 4,06$; $p = 0,0438$), що свідчить про асоціацію між вищою експресією IFN γ -асоційованого генного підпису та кращими показниками виживаності (рис. 1).

that higher expression of the IFN γ -associated gene signature is associated with better survival outcomes (Fig. 1).

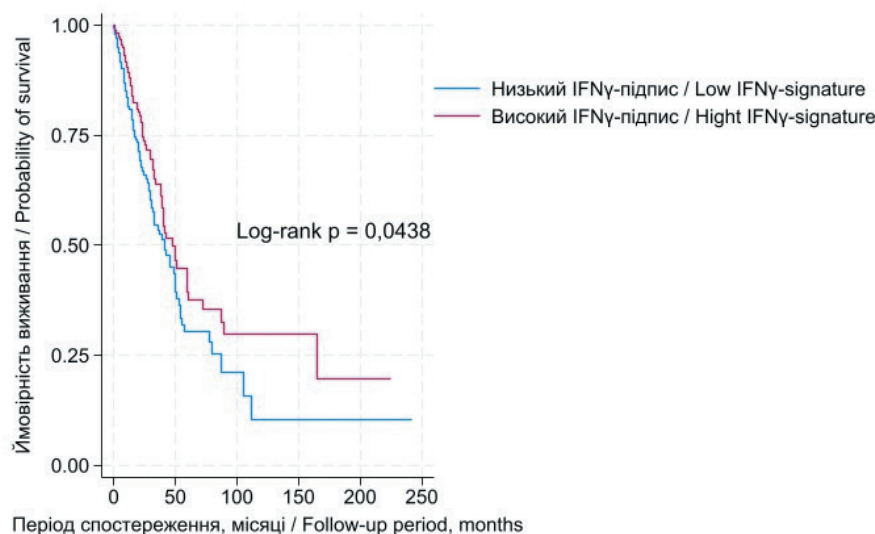


Рис. 1. Криві Каплана–Майєра, що показують виживаність хворих на аденокарциному легень залежно від експресії IFN γ -асоційованого генного підпису

Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves showing overall survival in lung adenocarcinoma patients according to the expression of the IFN γ -associated gene signature

Теплова карта експресії IFN γ -асоційованих генів

З метою оцінки імунної активності пухлин для досліджуваної когорти було побудовано теплову карту експресії 10 IFN γ -асоційованих генів: *CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*, *IDO1*, *IRF9*, *CCR5*, *STAT1*, *PRF1*, *IFNG* та *HLA-DRA*. Дані впорядковано за результатами ієрархічної кластеризації (рис. 2).

Heatmap of IFN γ -associated gene expression

To evaluate the immune activity of tumors within the study cohort, a heatmap was constructed based on the expression of the ten IFN γ -associated genes: *CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*, *IDO1*, *IRF9*, *CCR5*, *STAT1*, *PRF1*, *IFNG*, and *HLA-DRA*. The data were ordered based

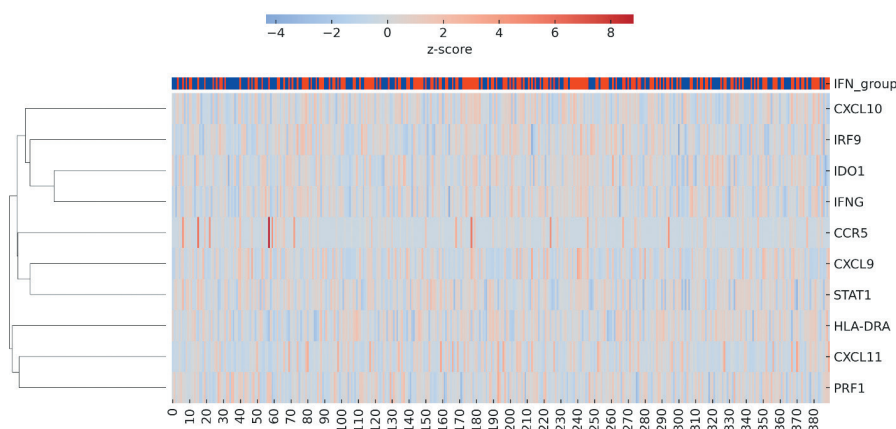


Рис. 2. Теплова карта експресії IFN γ -асоційованих генів у пацієнтів із аденокарциномою легень. ● Негативний Z-score: експресія гена нижча за середню, ● Позитивний Z-score: експресія гена вища за середню, ○ Z-score $\approx$ 0: близько до середнього рівня

Fig. 2. Heatmap of IFN γ -associated gene expression in patients with lung adenocarcinoma. ● Negative Z-score: gene expression below the mean, ● Positive Z-score: gene expression above the mean, ○ Z-score $\approx$ 0: close to the mean expression level

Отримані результати свідчать про наявність чітких патернів експресії між окремими пацієнтами. Зокрема, гени *CXCL9*, *CXCL10* та *CXCL11* формують компактний кластер, що узгоджується з їхньою функціональною роллю хемоатрактантів CD8+ T-клітин. Аналогічно, гени *STAT1*, *IFNG* та *IRF9*, які є ключовими медіаторами відповіді на IFN γ , також виявили тісну

on hierarchical clustering results (Fig. 2).

The results demonstrate distinct expression patterns across individual patients. Notably, *CXCL9*, *CXCL10*, and *CXCL11* formed a compact cluster, consistent with their shared functional role as chemoattractants for CD8+ T cells. Similarly, *STAT1*, *IFNG*, and *IRF9*, key mediators of the IFN γ response, also exhibited a high degree

взаємну кореляцію. Ген *HLA-DRA*, що кодує компонент МНС класу II, кластеризується разом із імунними генами, підкреслюючи важливість антиген-презентації у високих IFN γ -середовищах.

Таким чином, теплова карта дозволяє ідентифікувати підгрупи з потенційною чутливістю до імунотерапії. Це свідчить про те, що навіть без імуногістохімічних даних, IFN γ -асоційований генний підпис дозволяє припустити потенційний імунофенотип пухлини.

Прогностичне значення експресії IFN γ -асоційованого генного підпису

Для ідентифікації незалежних факторів, пов'язаних із загальною виживаністю пацієнтів із аденокарциномою легень, було проведено багатофакторний аналіз за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса. До моделі включено клініко-демографічні та молекулярно-генетичні змінні.

За результатами аналізу, вік, стать, стадія захворювання, експресія IFN γ -асоційованого генного підпису, а також наявність мутацій у генах *BRAF*, *EGFR*, *KEAP1*, *KRAS* та *TP53* не продемонстрували статистично значущого впливу на загальну виживаність (усі $p > 0,05$). Найближчими до порогу значущості були мутація *EGFR* (HR = 1,49; 95% ДІ: 0,96–2,32; $p = 0,074$) та *TP53* (HR = 1,38; 95% ДІ: 0,99–1,93; $p = 0,055$), що може свідчити про потенційний вплив при більшій вибірці (табл. 2).

of mutual correlation. The *HLA-DRA* gene, which encodes a component of MHC class II, clustered alongside other immune-related genes, underscoring the relevance of antigen presentation in high-IFN γ environments.

Thus, the heatmap enables the identification of subgroups with potential sensitivity to immunotherapy. These findings suggest that even in the absence of immunohistochemical data, the IFN γ -associated gene signature may serve as a surrogate marker of the tumor's immunophenotype.

Prognostic significance of IFN γ -associated gene signature expression

To identify independent predictors of overall survival in patients with lung adenocarcinoma, a multivariate Cox proportional hazards regression analysis was performed. The model included clinical-demographic and molecular-genetic variables.

According to the results, age, sex, disease stage, IFN γ -associated gene signature expression, and mutations in *BRAF*, *EGFR*, *KEAP1*, *KRAS*, and *TP53* were not statistically significant predictors of overall survival (all $p > 0.05$). Mutations in *EGFR* (HR = 1.49; 95% CI: 0.96–2.32; $p = 0.074$) and *TP53* (HR = 1.38; 95% CI: 0.99–1.93; $p = 0.055$) approached the threshold of statistical significance, suggesting potential prognostic relevance in a larger cohort.

Таблиця 2. Модель пропорційних ризиків Кокса для визначення незалежних предикторів виживаності у хворих на аденокарциному легень.

Table 2. Cox proportional hazards model identifying independent predictors of survival in patients with lung adenocarcinoma.

Змінні Variables	Загальна виживаність Overall survival		
	HR	95% ДІ / 95% CI	p
Вік (<60 років проти ≥ 60 років) / Age (<60 years vs. ≥ 60 years)	1,16	0,81–1,65	0,404
Стать (чоловіки проти жінок) / Sex (female vs. male)	1,10	0,80–1,51	0,535
Стадія (I проти II проти III проти IV) / Stage (I vs. II vs. III vs. IV)	1,07	0,91–1,25	0,374
Експресія IFN γ -асоційованого генного підпису (низька проти висока) / IFN γ -associated gene signature expression (low vs. high)	0,79	0,57–1,09	0,163
Мутація <i>BRAF</i> (присутня проти відсутня) / <i>BRAF</i> mutation (present vs. absent)	1,08	0,59–1,94	0,798
Мутація <i>EGFR</i> (присутня проти відсутня) / <i>EGFR</i> mutation (present vs. absent)	1,49	0,96–2,32	0,074
Мутація <i>KEAP1</i> (присутня проти відсутня) / <i>KEAP1</i> mutation (present vs. absent)	1,22	0,84–1,79	0,286
Мутація <i>KRAS</i> (присутня проти відсутня) / <i>KRAS</i> mutation (present vs. absent)	1,20	0,84–1,71	0,302
Мутація <i>STK11</i> (присутня проти відсутня) / <i>STK11</i> mutation (present vs. absent)	1,52	1,01–2,30	0,045
Мутація <i>TP53</i> (присутня проти відсутня) / <i>TP53</i> mutation (present vs. absent)	1,38	0,99–1,93	0,055

Єдиним предиктором, що мав статистично значущий зв'язок із гіршою виживаністю, була мутація гена *STK11* (HR = 1,52; 95% ДІ: 1,01–2,30; $p = 0,045$), що узгоджується з попередніми даними про негативний прогностичний вплив цієї мутації.

Таким чином, за результатами багатофакторного аналізу, мутація *STK11*, але не ступінь експресії IFN γ -асоційованого генного підпису, виявилась єдиним незалежним фактором ризику зменшення загальної виживаності у досліджуваній когорті пацієнтів.

The only variable that showed a statistically significant association with worse survival was a mutation in the *STK11* gene (HR = 1.52; 95% CI: 1.01–2.30; $p = 0.045$), consistent with prior reports on the negative prognostic impact of this alteration (Table 2).

Thus, based on multivariate analysis, *STK11* mutation – but not the level of IFN γ -associated gene signature expression – was identified as the only independent risk factor for reduced overall survival in the studied cohort of patients.

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому дослідженні було проаналізовано вплив експресії IFN γ -асоційованого генного підпису на клінічні характеристики та виживаність пацієнтів із аденокарциномою легень. Ми показали, що вищий рівень експресії IFN γ -асоційованих генів пов'язаний із кращими показниками загальної виживаності, хоча не виявився незалежним прогностичним фактором у багатофакторному аналізі. Це узгоджується з попередніми роботами, які демонструють роль IFN γ як ключового регулятора протипухлинного імунітету [12]. Дослідження в інших видах раку показали, що IFN γ -профілі також мають прогностичне значення, зокрема при раку грудної залози [13], сечового міхура [14], ендометрія [15], коло-ректальному раку [16] і гліомі [17].

Згідно з отриманими даними, підвищена експресія IFN γ -асоційованого генного підпису спостерігалася переважно серед жінок та пацієнтів з I стадією хвороби. Таке розподілення може відображати більш активне вроджене та адаптивне імунне середовище в жіночій популяції, що раніше описувалось у контексті кращих імунологічних відповідей на лікування [18, 19].

Аналіз теплової карти показав, що гени CXCL9, CXCL10 і CXCL11 формують чіткий кластер, що відповідає їхній хемоатрактантній ролі щодо CD8 $^{+}$ T-клітин. Це узгоджується з роботами, які підтверджують значення цих хемокінів у створенні «гарячого» пухлинного мікрооточення [20, 21]. Водночас, коекспресія STAT1, IRF9 та IFNG вказує на активність осі IFN γ –STAT1–IRF1, яка є центральною для реалізації ефекторних функцій IFN γ [22, 23].

Визначення високого показника IFN γ як потенційного біомаркера чутливості до імунотерапії відповідає сучасним тенденціям у пошуку предикторів успішності лікування інгібіторами контрольних точок [24, 25]. Також IFN γ -індукована експресія HLA класу II (зокрема HLA-DRA) сприяє покращеній антиген-презентації, що може бути корисним для відповіді на PD-1 інгібітори [26].

Однак наші результати свідчать, що сам по собі IFN γ -асоційований генний підпис не є незалежним фактором ризику, а його прогностична цінність може бути модифікована іншими генетичними або імунологічними чинниками [27].

Наприклад, у нашому дослідженні мутація STK11 виявилася єдиним незалежним фактором ризику гіршої виживаності. Ця мутація традиційно асоціюється з «холодним» імунним фенотипом та нечутливістю до імунотерапії, що підтверджується роботами Xia et al. [28] та Bi et al. [29]. Її присутність може блокувати IFN γ -залежну активацію макрофагів і антиген-презентувальних клітин, що послаблює відповідь на терапію [30, 31]. Також мутація STK11 пов'язана з порушенням метаболізму CD8 $^{+}$ T-клітин [32], що знижує ефективність імунного нагляду. Додатково, комбінація мутацій STK11 і KEAP1 сприяє захисту від фероптозу та залежності від SCD1, що ускладнює лікування [33].

Цікаво, що мутація EGFR була статистично частішою в групі з високою експресією IFN γ -асоційованого генного підпису, але не мала прогностичного значення. Це відображає складну взаємодію між

DISCUSSION

In this study, we analyzed the impact of IFN γ -associated gene signature expression on the clinical characteristics and survival outcomes of patients with lung adenocarcinoma. We demonstrated that higher expression levels of IFN γ -associated genes were linked to improved overall survival, although this signature did not emerge as an independent prognostic factor in multivariate analysis. This finding aligns with previous studies highlighting the role of IFN γ as a key regulator of antitumor immunity [12]. Research in other cancer types has shown that IFN γ -related profiles also possess prognostic value, including in breast cancer [13], bladder cancer [14], endometrial cancer [15], colorectal cancer [16], and glioma [17].

According to our data, increased expression of the IFN γ -associated gene signature was observed predominantly among female patients and those with stage I disease. This distribution may reflect a more active innate and adaptive immune environment in the female population, previously described in the context of more robust immunologic responses to treatment [18, 19].

Heatmap analysis revealed that CXCL9, CXCL10, and CXCL11 formed a distinct cluster, reflecting their chemoattractant role toward CD8 $^{+}$ T cells. This observation is consistent with prior studies confirming the importance of these chemokines in generating a "hot" tumor microenvironment [20, 21]. Meanwhile, co-expression of STAT1, IRF9, and IFNG indicates the activity of the IFN γ –STAT1–IRF1 axis, which is central to executing IFN γ 's effector functions [22, 23].

Identifying a high IFN γ signature as a potential biomarker of immunotherapy responsiveness corresponds with current trends in the search for predictors of checkpoint inhibitor efficacy [24, 25]. Additionally, IFN γ -induced expression of HLA class II genes (notably HLA-DRA) enhances antigen presentation capacity, which may be beneficial for response to PD-1 inhibitors [26].

However, our findings suggest that the IFN γ -associated gene signature alone is not an independent risk factor, and its prognostic value may be modulated by other genetic or immunologic determinants [27]. For instance, in our analysis, STK11 mutation emerged as the only independent risk factor associated with worse survival. This mutation has traditionally been linked to a "cold" immune phenotype and resistance to immunotherapy, as corroborated by studies from Xia et al. [28] and Bi et al. [29]. Its presence may block IFN γ -dependent activation of macrophages and antigen-presenting cells, thereby impairing therapeutic responses [30, 31]. STK11 mutation has also been associated with altered CD8 $^{+}$ T cell metabolism [32], reducing the effectiveness of immune surveillance. Furthermore, the co-occurrence of STK11 and KEAP1 mutations has been shown to promote ferroptosis resistance and SCD1 dependency, complicating treatment strategies [33].

Interestingly, EGFR mutation was statistically more frequent in the group with high IFN γ -associated gene expression but did not demonstrate prognostic relevance. This reflects the complex interplay between oncogenic drivers and the immune microenvironment. Previous studies have shown that EGFR-mutated tumors may exhibit elevated expression of IFN γ -associated genes while

онкогенними драйверами та імунним мікрооточенням. Попередні дослідження показували, що пухлини з мутацією EGFR можуть демонструвати підвищену експресію IFN γ -асоційованих генів, але водночас бути резистентними до імунотерапії через інші супресивні механізми [34, 35].

У роботах, присвячених взаємозв'язку між цитокіновим профілем і побічними ефектами імунотерапії, IFN γ також фігурує як прогностичний маркер імуноопосередкованих токсичностей [36, 37]. Відомо, що IFN γ активує не лише цитотоксичні клітини, а й імуносупресивні популяції, зокрема Treg-клітини, а також може сприяти активації фібробластів у пухлинному мікрооточенні [38].

Наше дослідження підкреслює потенційну цінність IFN γ -асоційованого генного підпису як стратифікаційного інструменту для підбору імунотерапії. З огляду на наявні дані, найбільш перспективним підходом видається інтеграція IFN γ -підпису з іншими маркерами, включаючи мутаційний статус, щільність інфільтрації імунних клітин та транскриптомні профілі [39, 40].

До обмежень нашого дослідження варто віднести ретроспективний характер аналізу та використання лише транскриптомних даних без підтвердження на рівні білкової експресії чи функціонального стану імунних клітин. Загалом, наші результати свідчать, що IFN γ -асоційований генний підпис може відігравати важливу роль у формуванні імунофенотипу аденокарциноми легень та потенційно бути корисним для прогнозування ефективності імунотерапії, особливо в поєднанні з іншими молекулярними характеристиками пухлини [41–43].

ВИСНОВКИ

У цьому дослідженні виявлено, що висока експресія IFN γ -асоційованих генів асоціюється з кращими клінічними характеристиками та загальною виживаністю пацієнтів з аденокарциномою легень. Такий профіль включає гени, пов'язані з цитотоксичною активністю, антиген-презентацією та рекрутуванням CD8 $^{+}$ T-клітин, що свідчить про формування «гарячого» імунного фенотипу пухлини.

Попри позитивний вплив IFN γ -показника на виживаність, багатофакторний аналіз не підтвердив його незалежної прогностичної ролі. Водночас мутація STK11 виявилась несприятливим фактором, що може обмежувати ефективність IFN γ -опосередкованої імунної відповіді. IFN γ -асоційований генний підпис може мати прогностичне значення для стратифікації пацієнтів і оцінки потенціалу імунотерапії. Подальші дослідження мають на меті уточнити її клінічну цінність у поєднанні з іншими біомаркерами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Yu W., Liu F., Lei Q., Wu P., Yang L., Zhang Y. Identification of key pathways and genes related to immunotherapy resistance of LUAD based on WGCNA analysis. *Frontiers in Oncology*. 2022. V. 11. Article 814014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.814014>
2. Wei X., Ruan H., Zhang Y., Qin T., Zhang Y., Qin Y., et al. Pan-cancer analysis of IFN- γ with possible immunotherapeutic significance: a verification of single-cell sequencing and bulk omics research. *Frontiers in Immunology*. 2023. V. 14. Article 1202150. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1202150>

remaining resistant to immunotherapy due to alternative immunosuppressive mechanisms [34, 35].

In studies examining the relationship between cytokine profiles and immune-related adverse events, IFN γ has also been identified as a predictive marker of immunotherapy-induced toxicities [36, 37]. It is known that IFN γ activates not only cytotoxic cells but also immunosuppressive populations, including regulatory T cells (Tregs), and may contribute to fibroblast activation within the tumor microenvironment [38].

Our findings underscore the potential utility of the IFN γ -associated gene signature as a stratification tool for selecting candidates for immunotherapy. Based on the available evidence, the most promising approach appears to be the integration of the IFN γ signature with other biomarkers, including mutation status, immune cell infiltration density, and transcriptomic profiles [39, 40].

The limitations of our study include its retrospective design and reliance solely on transcriptomic data, without validation at the protein expression level or assessment of immune cell functional status. Overall, our results suggest that the IFN γ -associated gene signature may play an important role in shaping the immune phenotype of lung adenocarcinoma and could potentially be useful in predicting immunotherapy efficacy, particularly in combination with other molecular characteristics of the tumor [41–43].

CONCLUSIONS

This study demonstrates that high expression of IFN γ -associated genes is linked to more favorable clinical features and improved overall survival in patients with lung adenocarcinoma. The gene signature encompasses key components involved in cytotoxic activity, antigen presentation, and CD8 $^{+}$ T-cell recruitment, supporting its association with a «hot» immune tumor phenotype.

Despite the observed positive effect of the IFN γ signature on survival, multivariate analysis did not confirm its role as an independent prognostic factor. Conversely, STK11 mutation emerged as an unfavorable variable that may attenuate IFN γ -mediated immune responses. The IFN γ -associated gene signature holds promise as a prognostic indicator for patient stratification and immunotherapy potential. Further studies are warranted to clarify its clinical relevance when combined with other tumor biomarkers.

REFERENCES

1. Yu W., Liu F., Lei Q., Wu P., Yang L., Zhang Y. Identification of key pathways and genes related to immunotherapy resistance of LUAD based on WGCNA analysis. *Frontiers in Oncology*. 2022;11:814014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.814014>
2. Wei X., Ruan H., Zhang Y., Qin T., Zhang Y., Qin Y., et al. Pan-cancer analysis of IFN- γ with possible immunotherapeutic significance: a verification of single-cell sequencing and bulk omics research. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1202150. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1202150>

3. Ayers M., Lunceford J., Nebozhyn M., Murphy E., Loboda A., Kaufman D.R., et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *Journal of Clinical Investigation*. 2017. V. 127, № 8. P. 2930–2940. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI91190>
4. Yuan Z., Yu T., Wang X., Meng K., Wang T., Wang B., et al. Glutamine deprivation confers immunotherapy resistance by inhibiting IFN- γ signaling in cancer cells. *Pharmacological Research*. 2025. V. 213. Article 107643. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107643>
5. Tao Q., Liu N., Wu J., Chen J., Chen X., Peng C. Mefloquine enhances the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy via IFN- γ -STAT1-IRF1-LPCAT3-induced ferroptosis in tumors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2024. V. 12, № 3. Article e008554. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008554>
6. Zagorulya M., Yim L., Morgan D.M., Edwards A., Torres-Mejia E., Momin N., et al. Tissue-specific abundance of interferon-gamma drives regulatory T cells to restrain DC1-mediated priming of cytotoxic T cells against lung cancer. *Immunity*. 2023. V. 56, № 2. P. 386–405. e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.010>
7. Fang C., Weng T., Hu S., Yuan Z., Xiong H., Huang B., et al. IFN- γ -induced ER stress impairs autophagy and triggers apoptosis in lung cancer cells. *Oncoimmunology*. 2021. V. 10, № 1. Article 1962591. DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1962591>
8. Cai Z., Meng K., Yu T., Xi Y., Yuan Z., Wang X., et al. IFN- γ -mediated suppression of ANGPT2-Tie2 in endothelial cells facilitates tumor vascular normalization during immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2025. V. 16. Article 1551322. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1551322>
9. Cao Z., Meng Z., Li J., Tian Y., Lu L., Wang A., et al. Interferon- γ -stimulated antigen-presenting cancer-associated fibroblasts hinder neoadjuvant chemoimmunotherapy efficacy in lung cancer. *Cell Reports Medicine*. 2025. V. 6, № 3. Article 102017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102017>
10. Madeddu C., Donisi C., Liscia N., Lai E., Scartozzi M., Macciò A. EGFR-mutated non-small cell lung cancer and resistance to immunotherapy: role of the tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. V. 23, № 12. Article 6489. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126489>
11. Sun H., Liu S.Y., Zhou J.Y., Xu J.T., Zhang H.K., Yan H.H., et al. Specific TP53 subtype as biomarker for immune checkpoint inhibitors in lung adenocarcinoma. *EBioMedicine*. 2020. V. 60. Article 102990. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102990>
12. Grasso C.S., Tsoi J., Onyshchenko M., Abril-Rodriguez G., Ross-Macdonald P., Wind-Rotolo M., et al. Conserved interferon- γ signaling drives clinical response to immune checkpoint blockade therapy in melanoma. *Cancer Cell*. 2020. V. 38, № 4. P. 500–515.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.08.005>
13. Clark N.M., Martinez L.M., Murdock S., deLigio J.T., Olex A.L., Effi C., et al. Regulatory T cells support breast cancer progression by opposing IFN- γ -dependent functional reprogramming of myeloid cells. *Cell Reports*. 2020. V. 33, № 10. Article 108482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108482>
14. Deng H., Deng D., Qi T., Liu Z., Wu L., Yuan J. An IFN- γ -related signature predicts prognosis and immunotherapy response in bladder cancer: results from real-world cohorts. *Frontiers in Genetics*. 2023. V. 13. Article 1100317. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1100317>
15. Hu C., Lin C., Zhu Z., Hu L., Wang F., Wang X., et al. The IFN- γ -related long non-coding RNA signature predicts prognosis and indicates immune microenvironment infiltration in uterine corpus endometrial carcinoma. *Frontiers in Oncology*. 2022. V. 12. Article 955979. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.955979>
16. Choi S.H., Huang A.Y., Letterio J.J., Kim B.G. Smad4-deficient T cells promote colitis-associated colon cancer via an IFN- γ -dependent suppression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Frontiers in Immunology*. 2022. V. 13. Article 932412. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932412>
17. Zhang Z., Shen X., Tan Z., Mei Y., Lu T., Ji Y., et al. Interferon gamma-related gene signature based on anti-tumor immunity predicts glioma patient prognosis. *Frontiers in Genetics*. 2023. V. 13. Article 1053263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1053263>
18. Hu W.T., Zhang Q., Zhang Z., He X., Zhou M., Guo Y., et al. Eosinophil and IFN- γ associated with immune-related adverse events as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2023. V. 14. Article 1112409. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1112409>
19. Heimes A.S., Härtner F., Almstedt K., Krajnak S., Lebrecht A., Battista M.J., et al. Prognostic significance of interferon- γ and its signaling pathway in early breast cancer depends on the molecular subtypes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. V. 21, № 19. Article 7178. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21197178>
20. De Marchi P., Leal L.F., da Silva L.S., Cavagna R.O., da Silva F.A.F., da Silva V.D., et al. Gene expression profiles (GEPs) of immunologic pathways as predictors of response to checkpoint inhibitors
3. Ayers M., Lunceford J., Nebozhyn M., Murphy E., Loboda A., Kaufman DR., et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(8):2930–40. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI91190>
4. Yuan Z, Yu T, Wang X, Meng K, Wang T, Wang B, et al. Glutamine deprivation confers immunotherapy resistance by inhibiting IFN- γ signaling in cancer cells. *Pharmacological Research*. 2025;213:107643. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107643>
5. Tao Q, Liu N, Wu J, Chen J, Chen X, Peng C. Mefloquine enhances the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy via IFN- γ -STAT1-IRF1-LPCAT3-induced ferroptosis in tumors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2024;12(3):e008554. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008554>
6. Zagorulya M, Yim L, Morgan DM, Edwards A, Torres-Mejia E, Momin N, et al. Tissue-specific abundance of interferon-gamma drives regulatory T cells to restrain DC1-mediated priming of cytotoxic T cells against lung cancer. *Immunity*. 2023;56(2):386–405.e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.010>
7. Fang C, Weng T, Hu S, Yuan Z, Xiong H, Huang B, et al. IFN- γ -induced ER stress impairs autophagy and triggers apoptosis in lung cancer cells. *Oncoimmunology*. 2021;10(1):1962591. DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1962591>
8. Cai Z, Meng K, Yu T, Xi Y, Yuan Z, Wang X, et al. IFN- γ -mediated suppression of ANGPT2-Tie2 in endothelial cells facilitates tumor vascular normalization during immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1551322. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1551322>
9. Cao Z, Meng Z, Li J, Tian Y, Lu L, Wang A, et al. Interferon- γ -stimulated antigen-presenting cancer-associated fibroblasts hinder neoadjuvant chemoimmunotherapy efficacy in lung cancer. *Cell Reports Medicine*. 2025;6(3):102017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102017>
10. Madeddu C, Donisi C, Liscia N, Lai E, Scartozzi M, Macciò A. EGFR-mutated non-small cell lung cancer and resistance to immunotherapy: role of the tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(12):6489. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126489>
11. Sun H, Liu SY, Zhou JY, Xu JT, Zhang HK, Yan HH, et al. Specific TP53 subtype as biomarker for immune checkpoint inhibitors in lung adenocarcinoma. *EBioMedicine*. 2020;60:102990. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102990>
12. Grasso CS, Tsoi J, Onyshchenko M, Abril-Rodriguez G, Ross-Macdonald P, Wind-Rotolo M, et al. Conserved interferon- γ signaling drives clinical response to immune checkpoint blockade therapy in melanoma. *Cancer Cell*. 2020;38(4):500–15.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.08.005>
13. Clark NM, Martinez LM, Murdock S, deLigio JT, Olex AL, Effi C, et al. Regulatory T cells support breast cancer progression by opposing IFN- γ -dependent functional reprogramming of myeloid cells. *Cell Reports*. 2020;33(10):108482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108482>
14. Deng H, Deng D, Qi T, Liu Z, Wu L, Yuan J. An IFN- γ -related signature predicts prognosis and immunotherapy response in bladder cancer: results from real-world cohorts. *Frontiers in Genetics*. 2023;13:1100317. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1100317>
15. Hu C, Lin C, Zhu Z, Hu L, Wang F, Wang X, et al. The IFN- γ -related long non-coding RNA signature predicts prognosis and indicates immune microenvironment infiltration in uterine corpus endometrial carcinoma. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:955979. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.955979>
16. Choi SH, Huang AY, Letterio JJ, Kim BG. Smad4-deficient T cells promote colitis-associated colon cancer via an IFN- γ -dependent suppression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:932412. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932412>
17. Zhang Z, Shen X, Tan Z, Mei Y, Lu T, Ji Y, et al. Interferon gamma-related gene signature based on anti-tumor immunity predicts glioma patient prognosis. *Frontiers in Genetics*. 2023;13:1053263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1053263>
18. Hu WT, Zhang Q, Zhang Z, He X, Zhou M, Guo Y, et al. Eosinophil and IFN- γ associated with immune-related adverse events as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1112409. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1112409>
19. Heimes AS, Härtner F, Almstedt K, Krajnak S, Lebrecht A, Battista MJ, et al. Prognostic significance of interferon- γ and its signaling pathway in early breast cancer depends on the molecular subtypes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):7178. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21197178>
20. De Marchi P, Leal LF, da Silva LS, Cavagna RO, da Silva FAF, da Silva VD, et al. Gene expression profiles (GEPs) of immunologic pathways as predictors of response to checkpoint inhibitors

- in advanced NSCLC. *Translational Oncology*. 2024. V. 39. Article 101818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101818>
21. Lee K.S., Chung W.Y., Park J.E., Jung Y.J., Park J.H., Sheen S.S., et al. Interferon- γ -inducible chemokines as prognostic markers for lung cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. V. 18, № 17. Article 9345. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179345>
 22. Tanagala K.K.K., Morin-Baxter J., Carvajal R., Cheema M., Dubey S., Nakagawa H., et al. SP140 inhibits STAT1 signaling, induces IFN- γ in tumor-associated macrophages, and is a predictive biomarker of immunotherapy response. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2022. V. 10, № 12. Article e005088. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005088>
 23. Gao X., Huang D., Liu Y., Zhang G., Zheng X., Guan B., et al. FAM210B activates STAT1/IRF9/IFIT3 axis by upregulating IFN- α/β expression to impede the progression of lung adenocarcinoma. *Cell Death & Disease*. 2025. V. 16, № 1. Article 63. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07375-9>
 24. Wojas-Krawczyk K., Kubiawski T. Imperfect predictors for lung cancer immunotherapy – a field for further research. *Frontiers in Oncology*. 2020. V. 10. Article 568174. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.568174>
 25. Reijers I.L.M., Rao D., Versluis J.M., Menzies A.M., Dimitriadis P., Wouters M.W., et al. IFN- γ signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma. *Journal of Experimental Medicine*. 2023. V. 220, № 5. Article e20221952. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20221952>
 26. Mei J., Jiang G., Chen Y., Xu Y., Wan Y., Chen R., et al. HLA class II molecule HLA-DRA identifies immuno-hot tumors and predicts the therapeutic response to anti-PD-1 immunotherapy in NSCLC. *BMC Cancer*. 2022. V. 22, № 1. Article 738. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09840-6>
 27. Lopes N., McIntyre C., Martin S., Raverdeau M., Sumaria N., Kohlgruber A.C., et al. Distinct metabolic programs established in the thymus control effector functions of $\gamma\delta$ T cell subsets in tumor microenvironments. *Nature Immunology*. 2021. V. 22, № 2. P. 179–192. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00848-3>
 28. Zhang Q., Feng J., Liu K., Yang X., Huang Y., Tang B. STK11 mutation impacts CD1E expression to regulate the differentiation of macrophages in lung adenocarcinoma. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2023. Vol. 11, № 7. P. e958. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.958>
 29. Bi G., Chen Z., Yang X., Liang J., Hu Z., Bian Y., et al. Identification and validation of tumor environment phenotypes in lung adenocarcinoma by integrative genome-scale analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2020. V. 69, № 7. P. 1293–1305. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02546-3>
 30. Dai X., Lu L., Deng S., Meng J., Wan C., Huang J., et al. USP7 targeting modulates anti-tumor immune response by reprogramming tumor-associated macrophages in lung cancer. *Theranostics*. 2020. V. 10, № 20. P. 9332–9347. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.47137>
 31. Best S.A., Gubser P.M., Sethumadhavan S., Kersbergen A., Negrón Abril Y.L., Goldford J., et al. Glutaminase inhibition impairs CD8 T cell activation in STK11-Lkb1-deficient lung cancer. *Cell Metabolism*. 2022. V. 34, № 6. P. 874–887.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.003>
 32. Sumbly V., Landry I. Unraveling the role of STK11/LKB1 in non-small cell lung cancer. *Cureus*. 2022. V. 14, № 1. Article e21078. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.21078>
 33. Wohlhieter C.A., Richards A.L., Uddin F., Hulton C.H., Quintanal-Villalonga À., Martin A., et al. Concurrent mutations in STK11 and KEAP1 promote ferroptosis protection and SCD1 dependence in lung cancer. *Cell Reports*. 2020. V. 33, № 9. Article 108444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108444>
 34. Xu Z., Qin F., Yuan L., Wei J., Sun Y., Qin J., et al. EGFR DNA methylation correlates with EGFR expression, immune cell infiltration, and overall survival in lung adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*. 2021. V. 11. Article 691915. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.691915>
 35. Han Y., Zhang Y., Tian Y., Zhang M., Xiang C., Zhen Q., et al. The interaction of the IFN- γ /JAK/STAT1 and JAK/STAT3 signalling pathways in EGFR-mutated lung adenocarcinoma cells. *Journal of Oncology*. 2022. Article 9016296. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9016296>
 36. Zhao N., Yi Y., Cao W., Fu X., Mei N., Li C. Serum cytokine levels for predicting immune-related adverse events and the clinical response in lung cancer treated with immunotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2022. V. 12. Article 923531. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.923531>
 37. Nguyen T.H., Satwani P., Kumar D., Kapoor U., Malik S., Prince C., et al. Systemic T-cell activation and IFN- γ activity in indeterminate severe hepatitis are reminiscent of hemophagocytic lymphohistiocytosis: implications for T-cell- and IFN- γ -directed therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025. V. 155, № 1. P. 199–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.08.029>
 38. Koppensteiner L., Mathieson L., Neilson L., O'Connor R.A., Akram A.R. IFN- γ and TNF- α drive an inflammatory secretion profile in cancer-associated fibroblasts from human non-small cell in advanced NSCLC. *Translational Oncology*. 2024;39:101818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101818>
 21. Lee KS, Chung WY, Park JE, Jung YJ, Park JH, Sheen SS, et al. Interferon- γ -inducible chemokines as prognostic markers for lung cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(17):9345. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179345>
 22. Tanagala KKK, Morin-Baxter J, Carvajal R, Cheema M, Dubey S, Nakagawa H, et al. SP140 inhibits STAT1 signaling, induces IFN- γ in tumor-associated macrophages, and is a predictive biomarker of immunotherapy response. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2022;10(12):e005088. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005088>
 23. Gao X, Huang D, Liu Y, Zhang G, Zheng X, Guan B, et al. FAM210B activates STAT1/IRF9/IFIT3 axis by upregulating IFN- α/β expression to impede the progression of lung adenocarcinoma. *Cell Death & Disease*. 2025;16(1):63. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07375-9>
 24. Wojas-Krawczyk K, Kubiawski T. Imperfect predictors for lung cancer immunotherapy – a field for further research. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:568174. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.568174>
 25. Reijers ILM, Rao D, Versluis JM, Menzies AM, Dimitriadis P, Wouters MW, et al. IFN- γ signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma. *Journal of Experimental Medicine*. 2023;220(5):e20221952. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20221952>
 26. Mei J, Jiang G, Chen Y, Xu Y, Wan Y, Chen R, et al. HLA class II molecule HLA-DRA identifies immuno-hot tumors and predicts the therapeutic response to anti-PD-1 immunotherapy in NSCLC. *BMC Cancer*. 2022;22(1):738. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09840-6>
 27. Lopes N, McIntyre C, Martin S, Raverdeau M, Sumaria N, Kohlgruber AC, et al. Distinct metabolic programs established in the thymus control effector functions of $\gamma\delta$ T cell subsets in tumor microenvironments. *Nature Immunology*. 2021;22(2):179–92. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00848-3>
 28. Zhang Q, Feng J, Liu K, Yang X, Huang Y, Tang B. STK11 mutation impacts CD1E expression to regulate the differentiation of macrophages in lung adenocarcinoma. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2023;11(7):e958. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.958>
 29. Bi G, Chen Z, Yang X, Liang J, Hu Z, Bian Y, et al. Identification and validation of tumor environment phenotypes in lung adenocarcinoma by integrative genome-scale analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2020;69(7):1293–305. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02546-3>
 30. Dai X, Lu L, Deng S, Meng J, Wan C, Huang J, et al. USP7 targeting modulates anti-tumor immune response by reprogramming tumor-associated macrophages in lung cancer. *Theranostics*. 2020;10(20):9332–47. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.47137>
 31. Best SA, Gubser PM, Sethumadhavan S, Kersbergen A, Negrón Abril YL, Goldford J, et al. Glutaminase inhibition impairs CD8 T cell activation in STK11-Lkb1-deficient lung cancer. *Cell Metabolism*. 2022;34(6):874–87.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.003>
 32. Sumbly V, Landry I. Unraveling the role of STK11/LKB1 in non-small cell lung cancer. *Cureus*. 2022;14(1):e21078. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.21078>
 33. Wohlhieter CA, Richards AL, Uddin F, Hulton CH, Quintanal-Villalonga À, Martin A, et al. Concurrent mutations in STK11 and KEAP1 promote ferroptosis protection and SCD1 dependence in lung cancer. *Cell Reports*. 2020;33(9):108444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108444>
 34. Xu Z, Qin F, Yuan L, Wei J, Sun Y, Qin J, et al. EGFR DNA methylation correlates with EGFR expression, immune cell infiltration, and overall survival in lung adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:691915. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.691915>
 35. Han Y, Zhang Y, Tian Y, Zhang M, Xiang C, Zhen Q, et al. The interaction of the IFN- γ /JAK/STAT1 and JAK/STAT3 signalling pathways in EGFR-mutated lung adenocarcinoma cells. *Journal of Oncology*. 2022;9016296. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9016296>
 36. Zhao N, Yi Y, Cao W, Fu X, Mei N, Li C. Serum cytokine levels for predicting immune-related adverse events and the clinical response in lung cancer treated with immunotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:923531. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.923531>
 37. Nguyen TH, Satwani P, Kumar D, Kapoor U, Malik S, Prince C, et al. Systemic T-cell activation and IFN- γ activity in indeterminate severe hepatitis are reminiscent of hemophagocytic lymphohistiocytosis: implications for T-cell- and IFN- γ -directed therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025;155(1):199–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.08.029>
 38. Koppensteiner L, Mathieson L, Neilson L, O'Connor RA, Akram AR. IFN- γ and TNF- α drive an inflammatory secretion profile in cancer-associated fibroblasts from human non-small

- lung cancer. *FEBS Letters*. 2025. V. 599, № 5. P. 713–723. DOI: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.15083>
39. Salih D.J., Barsoom S.H., Ahmed G.F., Hussien S.Q., Al Ismaeel Q., Alasady A.A.B., et al. Curcumin inhibits IFN- γ induced PD-L1 expression via reduction of STAT1 phosphorylation in A549 non-small cell lung cancer cells. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2025. V. 33, № 3. P. 16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44446-025-00018-2>
40. Li S., Li K., Tian F., Li H., Xia Q., Li T., et al. A high interferon gamma signature of CD8+ T cells predicts response to neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy in gastric cancer. *Frontiers in Immunology*. 2023. V. 13. Article 1056144. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1056144>
41. Otálora-Otálora B.A., Payán-Gómez C., López-Rivera J.J., Pedroza-Aconcha N.B., Arboleda-Mojica S.L., Aristizábal-Guzmán C., et al. Interplay of transcriptomic regulation, microbiota, and signaling pathways in lung and gut inflammation-induced tumorigenesis. *Cells*. 2024. V. 14, № 1. Article 1. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14010001>
42. Nuñez N.G., Berner F., Friebe E., Unger S., Wyss N., Gomez J.M., et al. Immune signatures predict development of autoimmune toxicity in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Med*. 2023. V. 4, № 2. P. 113–129.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.12.007>
43. Han T., Liu Y., Wu J., Bai Y., Zhou J., Hu C., et al. An immune indicator based on BTK and DPEP2 identifies hot and cold tumors and clinical treatment outcomes in lung adenocarcinoma. *Scientific Reports*. 2023. V. 13, № 1. Article 5153. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32276-2>
- cell lung cancer. *FEBS Letters*. 2025;599(5):713–23. DOI: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.15083>
39. Salih DJ, Barsoom SH, Ahmed GF, Hussien SQ, Al Ismaeel Q, Alasady AAB, et al. Curcumin inhibits IFN- γ induced PD-L1 expression via reduction of STAT1 phosphorylation in A549 non-small cell lung cancer cells. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2025;33(3):16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44446-025-00018-2>
40. Li S, Li K, Tian F, Li H, Xia Q, Li T, et al. A high interferon gamma signature of CD8+ T cells predicts response to neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy in gastric cancer. *Frontiers in Immunology*. 2023;13:1056144. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1056144>
41. Otálora-Otálora BA, Payán-Gómez C, López-Rivera JJ, Pedroza-Aconcha NB, Arboleda-Mojica SL, Aristizábal-Guzmán C, et al. Interplay of transcriptomic regulation, microbiota, and signaling pathways in lung and gut inflammation-induced tumorigenesis. *Cells*. 2024;14(1):1. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14010001>
42. Nuñez NG, Berner F, Friebe E, Unger S, Wyss N, Gomez JM, et al. Immune signatures predict development of autoimmune toxicity in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Med*. 2023;4(2):113–29.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.12.007>
43. Han T, Liu Y, Wu J, Bai Y, Zhou J, Hu C, et al. An immune indicator based on BTK and DPEP2 identifies hot and cold tumors and clinical treatment outcomes in lung adenocarcinoma. *Scientific Reports*. 2023;13(1):5153. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32276-2>

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується дослідити зв'язок між рівнем експресії IFN γ -асоційованих генів і загальною виживаністю пацієнтів з плоскоклітинною карциною легень, а також проаналізувати потенційне прогностичне значення цього показника для ефективності імунотерапії.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису засвідчує відсутність конфлікту інтересів.

Дотримання етичних норм

Автор рукопису свідомо засвідчує, що медичні дані були зібрані з відкритих онкологічних репозиторіїв та проаналізовані ретроспективно. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження схвалене Комісією з біоетики з експериментальних і клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол № 3/12, дата затвердження – 17 грудня 2024 року). Комісією з біоетики було надано дозвіл не збирати письмової інформованої згоди.

Використання штучного інтелекту

Автор рукопису свідомо засвідчує, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовував жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту (ШІ) для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту.

Prospects for further research

In future research, it is planned to investigate the relationship between the expression levels of IFN γ -associated genes and overall survival in patients with squamous cell lung carcinoma, as well as to analyze the potential prognostic value of this marker for immunotherapy effectiveness.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Ethics statement

The authors of the manuscript hereby certify that the medical data were collected from open oncological repositories and analyzed retrospectively. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the World Medical Association Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects, the European Society Directive 86/609 on the involvement of humans in biomedical research, as well as Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009. The research was approved by the Bioethics Committee for Experimental and Clinical Research of the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol No. 3/12, approval date – December 17, 2024). The Bioethics Committee granted permission to waive the requirement for obtaining written informed consent.

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript hereby certify that no generative artificial intelligence (AI) tools or services were used at any stage of the research or manuscript preparation to perform any tasks listed in the Generative AI Task Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). ChatGPT was used during the preparation of the material to

У процесі підготовки матеріалу було застосовано ChatGPT для лінгвістичної перевірки українського тексту та його перекладу англійською мовою.

perform linguistic proofreading of the Ukrainian text and to translate it into English.

Первинні дані та матеріали

Автор рукопису свідомо засвідчує, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані автором. Первинні дані включають узагальнені клініко-патологічні та молекулярно-генетичні характеристики пацієнтів та їх пухлин. 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 hereby certify that the study is based on the results of their own clinical research, which were systematized and analyzed by the authors. The primary data include aggregated clinicopathological and molecular-genetic characteristics of the patients and their tumors. All materials are archived by the research group and can be provided upon reasonable request to the corresponding author, in compliance with confidentiality requirements and ethical standards.

Інформація про фінансування

Дослідження виконано в Сумському державному університеті Міністерства освіти і науки України як складова Рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легенів», номер державної реєстрації 0123U102755, шифр теми: PH/ 11 – 2023, прикладна, термін виконання: 2023–2024 рр., керівник – професор кафедри патологічної анатомії, доктор медичних наук, професор Р.А. Москаленко.

Funding information

The research was carried out as part of the Framework Program of the European Union for Scientific Research and Innovation «Horizon 2020» «The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer», state registration number 0123U102755, topic code: PH/ 11 – 2023, applied, deadline: 2023–2024, head – professor of the Pathology Department, Doctor of Medical Sciences, Professor R.A. Moskalenko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Москаленко Юлія Василівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології та радіології Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Привокзальна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40022;

e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
моб.: +38 (097) 615-73-96

Внесок автора: концептуалізація, методологія, збір інформації, написання рукопису, фінансування публікації, статистична обробка даних, візуалізація, остаточна перевірка рукопису

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Moskalenko Yuliia Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Oncology and Radiology of the Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 31 Pryvokzalna str., Sumy, Ukraine, 40022;

e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
tel.: +38 (097) 615-73-96

Author's contribution: conceptualization, methodology, information collection, manuscript preparation, funding acquisition, statistical data processing, visualization, and final review of the manuscript.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
03.07.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.08.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-03>
УДК: 616.72-002.77:617.723-002]-053.2:611.018.74



Стан ендотеліальної функції у дітей з ідіопатичними увеїтами та увеїтами, асоційованими із ювенільним ідіопатичним артритом

Ошлянська О.А.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>, e-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

Шевченко І.І.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0003-0604-6288>, e-mail: irakorsyn@gmail.com

Ігнатова Т.Б.², <https://orcid.org/0000-0002-1052-0275>, e-mail: ignatova050@gmail.com

Квашніна Л.В.², <https://orcid.org/0000-0001-7826-4880>, e-mail: 4839056@ukr.net

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

²Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Endothelial function in children with idiopathic uveitis and uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis

Oshlianska O.A.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>, e-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

Shevchenko I.I.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0003-0604-6288>, e-mail: irakorsyn@gmail.com

Ignatova T.B.², <https://orcid.org/0000-0002-1052-0275>, e-mail: ignatova050@gmail.com

Kvashnina L.V.², <https://orcid.org/0000-0001-7826-4880>, e-mail: 4839056@ukr.net

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

²State Institution «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

діти, увеїт, ревматичні захворювання, ювенільний ідіопатичний артрит, діагностика, оклюзійний тест, ендотеліальна дисфункція.

Для кореспонденції:

Шевченко Ірина Ігорівна
Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»,
вул. Платона Майбороди, буд. 8,
м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: irakorsyn@gmail.com

© Ошлянська О.А., Шевченко І.І.,
Ігнатова Т.Б., Квашніна Л.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Увеїт – запалення судинної оболонки ока – є одним з тяжких коморбідних станів при ревматичних хворобах, переважно ювенільному ідіопатичному артриті, часто має безсимптомний перебіг, невчасно діагностується, має прогресуючий характер з ризиком втрати зору.

Мета роботи – визначити стан ендотеліальної функції у дітей з ідіопатичними увеїтами та увеїтами, що асоційовані з ювенільними артритом, за допомогою оклюзійної проби з урахуванням характеристики та активності увеїту.

Матеріали та методи. Протягом 2023–2025 рр. були обстежені 69 дітей, які були розподілені на три групи: 12 дітей з ідіопатичним увеїтом, 26 хворих на ювенільний ідіопатичний артрит без увеїту, 26 хворих на ЮІА-асоційований увеїт. Пацієнтам була проведена ехографія плечової артерії та оцінена функція ендотелію за показниками оклюзійної проби.

Результати. За результатами проведеного дослідження встановлено, що вимірювання потокозалежної дилатації плечової артерії є практично-діагностичним у вивченні ендотеліальної функції судин у дітей з ідіопатичними увеїтами та увеїтами, що асоційовані з ювенільними артритом. У дітей з аутоімунними увеїтами більшою мірою відзначаються порушення ендотеліальної функції, які проявляються звуженням середнього діаметра судин, підвищенням пульсового індексу та зниженням індексу резистентності. Ці зміни супроводжуються достовірним зменшенням швидкості кровотоку в діастолу та розвитком гіпоксичних порушень, що потенційно погіршує перебіг запального процесу в органі зору й формує «порочне коло» прогресування хвороби.

Гіпоергічний та нормоергічний тип реакції виявлено у 60,52% випадків. Наявність зазначених порушень підтверджує можливість використання оклюзійної проби як методу моніторингу перебігу аутоімунних увеїтів у дітей. Це також підтверджує необхідність подальшого вивчення змін ендотеліальної функції при аутоімунних захворюваннях з урахуванням активності запального процесу та їх впливу на якість життя дітей, які страждають на ці патології.

Висновки. Застосування оклюзійної проби як скринінгового методу оцінки перебігу аутоімунних увеїтів та увеїтів, що асоційовані з ювенільними артритом у дітей, є практично значущим у вивченні змін ендотеліальної функції при аутоімунних захворюваннях з урахуванням активності запального процесу та їх впливу на якість життя дітей.
Виявлення вагомих порушень свідчать про можливість застосування оклюзійної проби для моніторингу перебігу аутоімунних увеїтів у дітей.

Для цитування:

Ошлянська О.А., Шевченко І.І., Ігнатова Т.Б., Квашніна Л.В. Стан ендотеліальної функції у дітей з ідіопатичними увеїтами та увеїтами, асоційованими із ювенільним ідіопатичним артритом. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 4(55). С. 523–538. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-03>

Keywords:

children, uveitis, rheumatic diseases, juvenile idiopathic arthritis, diagnostics, occlusion test, endothelial dysfunction.

For correspondence:

Shevchenko Iryna Igorivna
State Institution «Ukrainian center for motherhood and childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
8 Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: irakorsyn@gmail.com

© Oshlianska O.A., Shevchenko I.I., Ignatova T.B., Kvashnina L.V., 2025

ABSTRACT

Background. Uveitis – inflammation of the choroid of the eye – is one of the severe comorbid conditions in rheumatic diseases, mainly juvenile idiopathic arthritis, often asymptomatic, untimely diagnosed, and progressive with the risk of vision loss.

Purpose – to determine the state of endothelial function in children with idiopathic uveitis and uveitis associated with juvenile arthritis using an occlusion test, taking into account the characteristics and activity of uveitis.

Materials and Methods. Between 2023 and 2025, 69 children were examined and divided into three groups: 12 children with idiopathic uveitis, 26 patients with juvenile idiopathic arthritis without uveitis, and 26 patients with JIA-associated uveitis. All patients underwent brachial artery ultrasonography and endothelial function assessment using occlusion test parameters.

Results. According to the results of the study, it was found that flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery serves as a practical diagnostic approach in the assessment of vascular endothelial function in children with idiopathic uveitis and uveitis associated with juvenile arthritis. In children with autoimmune uveitis, endothelial dysfunction was observed to a greater extent, manifested by a reduction in mean vessel diameter, an increase in the pulsatility index, and a decrease in the resistance index. These alterations were accompanied by a significant reduction in diastolic blood flow velocity and the development of hypoxic disturbances, which may potentially aggravate the course of the inflammatory process in the eye and contribute to a «vicious circle» of disease progression.

Hypoergic and normoergic types of reaction were identified in 60.52% of cases.

The presence of these disturbances confirms the feasibility of using the occlusion test as a method for monitoring the course of autoimmune uveitis in children. It also highlights the necessity of further investigation of endothelial function alterations in autoimmune diseases, taking into account the activity of the inflammatory process and their impact on the quality of life of affected children.

Conclusions. The application of the occlusion test as a screening tool for evaluating the course of autoimmune uveitis and uveitis associated with juvenile arthritis in children has considerable practical value for the assessment of endothelial function alterations in autoimmune diseases, particularly in relation to the activity of the inflammatory process and their influence on the quality of life of affected patients.

The identification of significant abnormalities substantiates the potential of the occlusion test as a reliable method for monitoring the course of autoimmune uveitis in children, emphasizing its diagnostic and prognostic utility.

For citation:

Oshlianska OA, Shevchenko II, Ignatova TB, Kvashnina LV. Endothelial function in children with idiopathic uveitis and uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(4(55)):523–538. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-03>

ВСТУП

Запізнення виявлення, тривале лікування та недооцінка впливу на організм аутоімунних увеїтів у дітей може призводити до інвалідизації хворих та суттєвого порушення якості їх життя. Механізми запального ураження органа зору у дітей активно вивчаються, особливо, при ревматичних хворобах, коли увеїт є частиною системного ураження [1]. Попередніми

INTRODUCTION

Delays in detection, treatment, and underestimation of the impact of autoimmune uveitis in children can lead to disability and significantly impair their quality of life. The mechanisms of inflammatory damage to the visual organ in children are actively being studied, especially in rheumatic diseases where uveitis is part of systemic involvement [1]. Previous researchers have

дослідниками описані вплив аутоантитіл, безпосередня дія запальних цитокінів та інших прозапальних медіаторів та судинні порушення [2–4]. Важливою ланкою патогенезу судинних уражень при ідіопатичних увеїтах визнано порушення функції ендотелію [5], яке призводить до запалення та зміни проникності капілярів, а також може сприяти утворенню ексудатів та накопиченню васкулярних ущільнень у вогнищах запалення [6]. Стан судинного русла при увеїтах попередньо вивчався за допомогою біомікроскопії очного дна, визначення біомаркерів ендотеліальної дисфункції та вимірювання жорсткості судин [7].

Основні методи, які на сьогодні застосовуються для дослідження ендотеліальної функції [8–12] включають ангиографію, визначення вмісту вазоактивних речовин, опосередкованих ендотеліальних маркерів в крові та сечі (фактор Вільбранда, селектини, простагліцилін, ангіотензин II, ендотелін-1, нітрити, нітрати, молекули адгезії лейкоцитів та ін.), підрахунок кількості десквамованих ендотеліальних клітин у крові, визначення непрямих ендотеліальних факторів (маркери запалення), біомікроскопію кон'юнктиви очного яблука і очного дна, нігтьового ложа, вивчення ехоструктурних характеристик судинної стінки (вимірювання товщини комплексу інтима-медіа, вивчення ультразвукових характеристик вазодилатації). На сьогодні також описані численні біохімічні маркери крові, що можуть впливати на функцію ендотелію прямо або опосередковано (окиснені ліпопротеїди низької щільності, рівень криоглобулінів, антифосфоліпідних антитіл, оксиду азоту тощо) та визначені параметри інструментальних методів оцінки функціонального стану судин.

Серед біохімічних показників найпоширенішим лабораторним маркером порушення функції ендотелію є класичний вазодилатор – оксид азоту. Сумарний ефект впливу біохімічних чинників на судини (констрикторний або дилаторний) залежить не лише від їх кількості, але й від типу судин, особливостей їх рецепторів та балансу вазодилаторів та вазоконстрикторів [13–16]. Як відомо, при пошкодженні або надмірній активації ендотеліоцитів посилюється синтез вазоконстрикторів, серед яких найвивченішими є ендотеліни. Рецептори до ендотелінів мають відмінні афінність та ступінь експресії в різних типах судин, що зумовлює складність їх функцій. Активація β_2 -ендотелінових рецепторів на гладеньком'язових клітинах судин призводить безпосередньо до їх звуження, модуляція їх афінності відбувається завдяки зв'язуванню з кисневими радикалами, прозапальними цитокінами та ендотоксинами. Навпаки, стимуляція рецепторів до ендотеліну типу β_1 призводить до запуску компенсаторних механізмів: збільшення синтезу оксиду азоту та простагліцину, що супроводжується вазодилатацією [17].

Серед способів інструментальної оцінки ендотелію використовуються окремі методи оцінки дисфункції дрібних та великих судин. Дисфункція дрібних судин має важливе значення в розвитку мікровазопатії як патогенетичної складової всіх ревматичних захворювань. Найбільш простим, безпечним і неінвазивним методом виявлення мікроциркуляторних порушень у хворих на ревматичну патологію є капіляроскопія нігтьової складки – високоспецифічний тест для

опису впливу аутоантитіл, безпосередня дія запальних цитокінів та інших прозапальних медіаторів, та судинні порушення [2–4]. А ключовим ланкою патогенезу судинних уражень при ідіопатичній увеїті є визнання порушення функції ендотелію [5], яке призводить до запалення та змін проникності капілярів, а також може сприяти утворенню ексудатів та накопиченню васкулярних ущільнень у вогнищах запалення [6]. Пріоритетні дослідження дисфункції ендотелію при увеїті проводилися за допомогою фундусної мікроскопії, ендотеліальної дисфункції біомаркерів, та вимірювань васкулярної жорсткості [7].

Сучасні методи для оцінки ендотеліальної функції [8–12] включають ангиографію; квантифікацію вазоактивних речовин; визначення сурогатних ендотеліальних маркерів у крові та сечі (фактор Вільбранда, селектини, простагліцилін, ангіотензин II, ендотелін-1, нітрити, нітрати, лейкоцитарні адгезійні молекули, та інші); підрахунок циркулюючих ендотеліальних клітин у крові; вимірювання непрямих ендотеліальних факторів (маркери запалення); біомікроскопію кон'юнктиви очного яблука і очного дна, нігтьового ложа, вивчення ехоструктурних характеристик судинної стінки (вимірювання товщини комплексу інтима-медіа, вивчення ультразвукових характеристик вазодилатації). На сьогодні також описані численні біохімічні маркери крові, що можуть впливати на функцію ендотелію прямо або опосередковано (окиснені ліпопротеїди низької щільності, рівень криоглобулінів, антифосфоліпідних антитіл, оксиду азоту тощо) та визначені параметри інструментальних методів оцінки функціонального стану судин.

Серед біохімічних показників найпоширенішим лабораторним маркером порушення функції ендотелію є класичний вазодилатор – оксид азоту. Сумарний ефект впливу біохімічних чинників на судини (констрикторний або дилаторний) залежить не лише від їх кількості, але й від типу судин, особливостей їх рецепторів та балансу вазодилаторів та вазоконстрикторів [13–16]. Як відомо, при пошкодженні або надмірній активації ендотеліоцитів посилюється синтез вазоконстрикторів, серед яких найвивченішими є ендотеліни. Рецептори до ендотелінів мають відмінні афінність та ступінь експресії в різних типах судин, що зумовлює складність їх функцій. Активація β_2 -ендотелінових рецепторів на гладеньком'язових клітинах судин призводить безпосередньо до їх звуження, модуляція їх афінності відбувається завдяки зв'язуванню з кисневими радикалами, прозапальними цитокінами та ендотоксинами. Навпаки, стимуляція рецепторів до ендотеліну типу β_1 призводить до запуску компенсаторних механізмів: збільшення синтезу оксиду азоту та простагліцину, що супроводжується вазодилатацією [17].

Серед способів інструментальної оцінки ендотелію використовуються окремі методи оцінки дисфункції дрібних та великих судин. Дисфункція дрібних судин має важливе значення в розвитку мікровазопатії як патогенетичної складової всіх ревматичних захворювань. Найбільш простим, безпечним і неінвазивним методом виявлення мікроциркуляторних порушень у хворих на ревматичну патологію є капіляроскопія нігтьової складки – високоспецифічний тест для

скринінгу розладів захворювань спектра склеродермії, моніторингу та прогнозування залучення до патологічного процесу внутрішніх органів, особливо у пацієнтів із синдромом Рейно [18].

Серед інструментальних методів, що використовуються для оцінки порушень функцій ендотелію великих судин можна відзначити фотоплетизмографію, периферичну артеріальну тонометрію, лазерну доплерівську флоуметрію, оцінку швидкості пульсової хвилі та оклюзійну пробу [19, 20]. Підставою можливості використання останньої для оцінки ендотеліальної функції у всьому організмі полягає системність судинного ураження при аутоімунних хворобах. Метод заснований на провокації гіперемії та пов'язаних із нею реакцій судин після їх штучної оклюзії, ступінь змін оцінюється за постоклюзійним приростом діаметра плечової або стегнової артерії. Основний параметр оклюзійної проби – це оцінка відсоткового збільшення діаметра артерії, опосередкованого потоком – потік-опосередкована дилатація (FMD). Принцип методики полягає в тому, що після припинення кровопостачання в тканинах накопичуються метаболіти, які призводять до компенсаторного розширення судин після відновлення кровообігу. У цей час механічна деформація шару ендотеліоцитів активує калієві та хлоридні канали, G-білки, що призводить до зростання вмісту внутрішньоклітинного кальцію та секреції вазодилаторів (переважно оксиду азоту, ендотеліального гіперполяризаційного фактора, простагліцину). І навпаки, зменшення напруги стимулює продукцію вазоконстриктора ендотеліну-1. Величина вазодилаторної відповіді пропорційна кількості вазодилаторів та їхньому співвідношенню з кількістю вазоконстрикторів. На величину постоклюзійної дилатації впливає одночасно ступінь тиску крові, біодоступність ендотелію для вазоактивних речовин; концентрація кальцію; кінцева зміна діаметра судини. Постоклюзійні реакції макро- та мікросудин зумовлені різними механізмами регуляції, на відміну від мікроциркуляторних порушень, вимірювання потокозалежної вазодилатації більшою мірою відображає продукцію оксиду азоту [21]. В умовах порушень функції ендотелію рівень останнього знижується, що призводить до недостатнього розширення судин у процесі проведення оклюзійної проби. Тому FMD плечової артерії протягом реактивної гіперемії є актуальним маркером функції ендотелію та спроможний відображати функціональні здатності великих судин. Попередні дослідження [22] показали, що у дорослих, хворих на системний червоний вовчак та ревматоїдний артрит за оцінкою оклюзійної проби спостерігається збільшення жорсткості великих судин, яке пропорційне віку, ступеню артеріальної гіпертензії, залежить від наявності у хворого діабету та порушень функції нирок і від застосування кортикостероїдів [23]. Проте її оцінка у пацієнтів із аутоімунними увеїтами ще не проводилася. Крім того, взаємозв'язок ендотеліальної дисфункції з активністю увеїту, активністю ревматичного захворювання в цілому, та якістю життя хворої дитини також в доступних джерелах не описаний.

Мета роботи – визначити стан ендотеліальної функції у дітей з ідіопатичними увеїтами та увеїтами, що асоційовані з ювенільними артритами,

Among methods used to assess endothelial function in large vessels, key techniques include photoplethysmography, peripheral arterial tonometry, laser Doppler flowmetry, pulse wave velocity measurement, and the occlusion (reactive hyperemia) test [19, 20]. This last test is based on inducing hyperemia and vasoreactive responses following artificial occlusion; changes are evaluated by the post-occlusion increase in diameter of the brachial or femoral artery. The main parameter of the occlusion test is the percentage increase in artery diameter mediated by flow-low-mediated dilation (FMD). The method is founded on the fact that occlusion leads to metabolite build-up, triggering compensatory vasodilation upon reperfusion. Mechanical deformation of endothelial cells during reperfusion activates potassium and chloride channels, G-proteins, leading to increased intracellular calcium and secretion of vasodilators (primarily nitric oxide, endothelial hyperpolarizing factor, prostacyclin). In turn, reduced shear stress stimulates production of the vasoconstrictor endothelin-1. The magnitude of the vasodilatory response is proportional to the amount of vasodilators and their ratio to the number of vasoconstrictors. Post-occlusive dilation is simultaneously influenced by blood pressure level, endothelial bioavailability for vasoactive substances, calcium concentration, and the final change in vessel diameter. Post-occlusive reactions of macro- and microvessels are determined by different regulatory mechanisms; unlike microcirculatory disturbances, the measurement of flow-mediated dilation (FMD) reflects nitric oxide production to a greater extent [21]. In conditions of endothelial dysfunction, the level of nitric oxide decreases, leading to insufficient vasodilation during the occlusion test. Therefore, FMD of the brachial artery during reactive hyperemia is a relevant marker of endothelial function and is able to reflect the functional capacity of large vessels. Previous studies [22] have shown that in adult patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, assessment using the occlusion test revealed increased stiffness of large vessels, which was proportional to age and the degree of arterial hypertension, and also depended on the presence of diabetes, renal impairment, and corticosteroid use [23]. However, such an assessment has not yet been performed in patients with autoimmune uveitis. Furthermore, the relationship of endothelial dysfunction with uveitis activity, overall rheumatic disease activity, and quality of life of affected children has not been described in the available literature.

Objective – of this study was to determine the state of endothelial function in children with idiopathic uveitis and uveitis associated with juvenile arthritis using the

за допомогою оклюзійної проби з урахуванням характеристик та активності увеїту, наявності коморбідностей та отримуваного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У межах відкритого проспективного дослідження були обстежені 69 дітей, які лікувались у консультативному центрі Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» в Науково-практичному центрі дитячої ревматології та транзитного супроводу протягом 2023–2025 рр., та 44 здорові дитини. Пацієнти були розподілені на три групи: 12 дітей з ідіопатичним увеїтом, 31 хворий на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) без увеїту, 26 хворих на ЮІА-асоційований увеїт. Серед хворих на увеїт 2/3 складала дівчатка. Більшість обстежених пацієнтів були шкільного віку. 65% склали хворі на ЮІА-асоційований увеїт, 27% – на ізольований ідіопатичний увеїт, решта дітей страждали на інші ревматичні хвороби з ураженням очей. Діагнози ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) встановлювалися згідно з класифікаційними критеріями ILAR (International League of Associations for Rheumatology), а діагнози увеїту – відповідно до критеріїв Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Всі пацієнти оглянуті та ретельно обстежені дитячим ревматологом та офтальмологом з використанням збору анамнезу, виключенням інших (інфекційних) причин увеїтів, проведенням всебічного обстеження. Об'єктивне офтальмологічне обстеження включало зовнішній огляд очей та орбіт, оцінку зорової функції за допомогою таблиць Головіна–Сивцева, офтальмоскопії (дослідження очного дна, рефрактометрії, тонометрії, периметрії, біомікроскопії). Вивчалась медична документація (амбулаторні карти та витяги з історій хвороб), аналізувались дані загальноклінічних обстежень (загальний аналіз крові з оцінкою ШОЕ, біохімічні дослідження крові з оцінкою СРБ), лабораторні маркери ЮІА та ідіопатичних увеїтів (антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор, HLA B27), визначені за уніфікованими методиками. Оцінка активності ЮІА проводилась за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS 27). У всіх обстежених пацієнтів оцінювалась якість життя за валідованими опитувальниками: CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) – для оцінки фізичної функції у дітей, що страждають на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), в якому наявний увеїт; CHAQ* (Childhood Health Assessment Questionnaire) – для оцінки рівня фізичної функції, здатність до виконання повсякденних завдань, а також вплив хвороби на якість життя пацієнта; DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand) – оцінює функціональні обмеження та здатність до виконання різних фізичних завдань, зокрема в осіб з увеїтом; NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25) – для оцінки того, як увеїт впливає на функцію зору та здатність пацієнта виконувати повсякденні завдання. Всі включені в дослідження пацієнти отримували лікування за загальноприйнятими протоколами лікування ЮІА, ЮІА з увеїтом та ідіопатичного увеїту (Міністерство

occlusion test, taking into account the characteristics and activity of uveitis, the presence of comorbidities, and ongoing treatment.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

As part of an open prospective study, 69 children treated at the advisory center of the State Institution «All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» at the Scientific and Practical Center for Pediatric Rheumatology and Transitional Support during 2023–2025 were examined, along with 44 healthy children. Patients were divided into three groups: 12 children with idiopathic uveitis, 31 patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) without uveitis, and 26 patients with JIA-associated uveitis. Most of the examined patients were of school age. 65% had JIA-associated uveitis, 27% had isolated idiopathic uveitis, and the remaining children suffered from other rheumatic diseases with ocular involvement. Diagnoses of JIA were made in accordance with the ILAR (International League of Associations for Rheumatology) classification criteria, and uveitis was diagnosed according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group criteria.

All patients were examined by a pediatric rheumatologist and ophthalmologist, including medical history collection, exclusion of infectious causes of uveitis, and comprehensive evaluation. Ophthalmologic examination included external eye and orbit inspection, visual acuity assessment using Golovin–Sivtsev charts, fundus examination (fundoscopy), refraction testing, tonometry, perimetry, and biomicroscopy.

General clinical data from medical records were analyzed (complete blood count with ESR, blood biochemistry with CRP, etc.), as well as laboratory markers of JIA and idiopathic uveitis-antinuclear antibodies, rheumatoid factor, and HLA B27-using standardized techniques. Disease activity in patients with JIA was assessed using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS 27). Quality of life was evaluated using validated questionnaires. All included patients received treatment according to standard protocols for JIA, JIA-associated uveitis, and idiopathic uveitis. (MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE, Order No. 832 of 22.10.2012 and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 117 of 15.03.2007).

Ultrasonographic examination of the brachial artery was performed in the patients, and endothelial function was assessed using the occlusion test parameters [24]. The functional state of the endothelium in medium-caliber vessels was evaluated by assessing blood flow dynamics in the brachial artery and changes in its diameter at rest and during reactive hyperemia [25]. The study was conducted using a Siemens “Sonoline G-40” ultrasound diagnostic system (Siemens AG, Germany) according to the method described by D. Celermajer et al. (1992), with a 7.5–10.0 MHz linear transducer. A triplex scanning mode was applied (B-mode, color Doppler flow mapping, and spectral Doppler frequency shift analysis). The internal lumen diameter of the brachial artery (D, mm) was measured before (D1) and after (D2) occlusion. The systolic/diastolic ratio (S/D) of peripheral resistance was

охорони здоров'я України, Наказ від 22.10.2012 № 832 та Наказ МОЗ України № 117 від 15.03.2007).

Пацієнтам була проведена ехографія плечової артерії та оцінена функція ендотелію за показниками оклюзійної проби [24]. Функціональний стан ендотелію судин середнього калібру вивчався за допомогою визначення динаміки кровотоку у плечовій артерії і зміни діаметра в стані спокою та під час реактивної гіперемії [25]. Дослідження проводилось на ультразвуковій діагностичній системі Siemens «Sonoline G-40» (Siemens AG, Німеччина) за методикою D.Celermajer та співавт. (1992р.), використовувався лінійний датчик 7,5–10,0 МГц. Застосовувався триплексний режим сканування (В-режим, кольорове доплерівське картування потоку та спектральний аналіз доплерівського зсуву частот). Вимірювались внутрішньо-просвітний діаметр плечової артерії (D, мм) зокрема до- (D1) та після (D2) оклюзії, розраховувалось систолодіастолічне співвідношення (S/D) периферичного опору, оцінювались пікова систолічна швидкість (Vps, см/с), діастолічна швидкість (Vd, см/с), максимальна кінцева діастолічна (Ved, см/с), усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAMX). Пікова систолічна швидкість (Vps) характеризувала амплітуду систолічного піка. Максимальна кінцева діастолічна швидкість (Ved) кровотоку враховувалась як максимальна величина швидкості в кінці діастолі і характеризувала амплітуду негативного піка в артеріях з високим периферичним опором, до яких відноситься плечова артерія. TAMX складала усереднення швидкісних складових огинаючої доплерівського спектра за один або декілька серцевих циклів. Індекс резистентності (RI) розраховувався як відношення різниці пікової систолічної та максимальної кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до пікової систолічної швидкості кровотоку, пульсаційний індекс (PI) – як співвідношення різниці пікової систолічної та максимальної кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку.

Проведено аналіз отриманих показників у трьох групах порівняння, вірогідність отриманих результатів оцінена за параметричними показниками з використанням пакета Statistica (StatSoft, версія XII). Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

calculated, and the following blood flow parameters were assessed: peak systolic velocity (Vps, cm/s), diastolic velocity (Vd, cm/s), maximum end-diastolic velocity (Ved, cm/s), and time-averaged maximum velocity (TAMX). The peak systolic velocity (Vps) reflected the amplitude of the systolic peak. The maximum end-diastolic velocity (Ved) was considered as the highest velocity value at the end of diastole and reflected the amplitude of the negative peak in arteries with high peripheral resistance, such as the brachial artery. TAMX represented the averaged velocity components of the Doppler spectral envelope over one or several cardiac cycles. The resistance index (RI) was calculated as the ratio of the difference between the peak systolic and maximum end-diastolic blood flow velocities to the peak systolic blood flow velocity. The pulsatility index (PI) was calculated as the ratio of the difference between the peak systolic and maximum end-diastolic blood flow velocities to the time-averaged maximum blood flow velocity. Statistical analysis was performed using parametric tests (Statistica, StatSoft, version XII); $p < 0.05$ was considered statistically significant.

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз отриманих результатів показав наявність порушень функції ендотелію в усіх групах пацієнтів порівняно з групою здорових дітей (табл. 1).

RESULTS

The analysis revealed endothelial dysfunction in all comparison groups (Table 1).

Таблиця 1. Показники оклюзійної проби у дітей з ідіопатичним увеїтом, ЮІА-асоційованим увеїтом та ЮІА (M±m)
Table 1. Occlusion test results in children with idiopathic uveitis, JIA-associated uveitis, and JIA (M±m)

Показник оклюзійної проби Occlusal test indicator	Групи обстежених дітей Groups of children examined			
	Здорові діти, n=44 Healthy children, n=44	Ідіопатичний ізольований увеїт, n=12 Idiopathic isolated uveitis, n=12	ЮІА-асоційований увеїт, n=26 JIA-associated uveitis, n=26	ЮІА, n=31 JIA, n=31
D1, мм D1, mm	2,7±0,0,07	2,82±0,17	2,6±0,1	2,77±0,1

Продовження таблиці 1

D2, мм D2, mm		3,1±0,08	2,78±0,18*	2,6±0,14*	3,01±0,1
D, %		14,6±2,9	0,87±3,47#	0,12±3,9#	9,13±2,53*
час відновлення, сек. recovery time, sec.		4,8±0,48	22±11,34#	17,45±1,7#	20,77±6,2#
PI	вихідні original	3,5±0,26	4,61±0,43	3,38±0,21	3,22±0,24
	15 сек 15 sec	2,92±0,22	3,03±0,38	2,9±0,26	2,62±0,21
	90 сек 90 sec	3,32±0,16	3,65±0,43	3,29±0,28	3,96±0,31
	3 хв 3 min	3,65±0,24	4,29±0,52	3,29±0,3	3,18±0,23
	5 хв 5 min	3,3±0,21	4,1±0,36	2,99±0,24	3,24±0,25
	7 хв 7 min	6,04±2,38	3,82±0,45	3,43±0,33	3,37±0,24
RI	Вихідні original	1,02±0,02	0,96±0,04	0,99±0,03	1,03±0,03
	15 сек 15 sec	0,89±0,02	0,86±0,02	0,95±0,04	0,93±0,07
	90 сек 90 sec	3,44±2,4	0,94±0,03°	0,98±0,04 °	1,01±0,03 °
	3 хв 3 min	3,5±2,7	1,03±0,04 °	1,12±0,04 °	1,12±0,03 °
	5 хв 5 min	1,06±3,93	1,08±0,06	1,09±0,03	1,07±0,03
	7 хв 7 min	1,08±4,1	0,98±0,04	1,12±0,04	1,11±0,03
S/D	Вихідні original	12,9±2,7	19,41±5,43	15,6±4,24	13,76±3,36
	15 сек 15 sec	12,9±2,7	9,35±1,62	10,46±1,45	8,2±0,98
	90 сек 90 sec	8,9±1,04	11,51±1,79	10,63±1,7	23,73±5,2
	3 хв 3 min	11,9±1,8	17,52±3,97	15,5±5,74	9,95±1,51
	5 хв 5 min	17,41±3,9	15,31±2,97	19,72±7,77	13,38±3,05
	7 хв 7 min	17,23±3,5	13,29±2,37	16,39±5,68	9,54±1,42
Vps, cm/ сек	Вихідні original	71±3,9	71,22±10,94 °*	64,78±7,27	66,46±6,23
	15 сек 15 sec	89,9±3,7	102,03±9,38	74,94±7,87	87,6±4,82
	90 сек 90 sec	79,25±4,6	88,44±7,11	61,16±5,65	73,32±5,48
	3 хв 3 min	66,45±3,7	75,79±7,17*	50,26±4,69	63,71±5
	5 хв 5 min	67,04±3,9	68,71±7,57	59,67±4,41	64,24±5,47
	7 хв 7 min	68,5±4,1	63,62±7,26	57,08±6,3	57,66±4,27
Ved, cm/ сек	Вихідні original	12,35±2,4	5,97±1,87*#	6,89±0,88*#	11,48±2,53
	15 сек 15 sec	15,15±1,6	13,66±2,15	11,7±2,06	19,65±4,59
	90 сек 90 sec	11,8±1,11	9,82±1,83	9,03±1,33	9,22±1,35
	3 хв 3 min	12,23±2,4	7,88±2,6	7,68±1,01	9,66±1,05

Продовження таблиці 1

Ved, cm/ сек	5 хв 5 min	10,72±1,67	7,77±2,43	7,72±1,02	8,94±0,96
	7 хв 7 min	10,64±2,44	7,16±1,94	7,63±1,1	9,43±0,97
ТАМХ, см/сек	Вихідні original	27,29±2,8	15,11±1,97	23,46±5,12	22,98±3,15
	15 сек 15 sec	32,43±2,23	32,73±4,67	28,34±3,68	34,31±2,53
	90 сек 90 sec	26,44±2,33	26,11±3,94	23,43±4,01	22,4±2,59
	3 хв 3 min	22,35±1,8	20,51±3,46	19,34±2,31	24,69±3,18
	5 хв 5 min	27,09±2,8	18,94±3,04#	25,18±3,29	25,29±3,62
	7 хв 7 min	23,18±2,25	20,34±4,69 °	21,88±3,62	20,57±1,92

Примітки / Notes:

- * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у дітей без увеїту ($p<0,05$),
- # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у здорових дітей ($p<0,05$),
- ° – різниця порівняно з групою здорових дітей ($p<0,1$).
- * – the difference is significant compared to the indicator in children without uveitis ($p<0.05$),
- # – the difference is significant compared to the indicator in healthy children ($p<0.05$),
- ° – the difference compared to the group of healthy children ($p<0.1$).

Наявність системного аутоімунного ураження супроводжувалася порушеннями розширення судин після оклюзії, про що свідчить достовірно менший, ніж у здорових дітей, постоклюзійний внутрішній діаметр плечової артерії та недостатність приросту її діаметра у всіх групах порівняння та значно більший час відновлення діаметра судини після її перетискання. Звертало на себе увагу, що D2 був значно більшою мірою знижений в обох групах пацієнтів з наявністю ураження очей, ніж у хворих на ЮІА за відсутності увеїту. Відсутність адекватної реакції при проведенні оклюзійної проби може пояснюватися безпосереднім впливом прозапальних цитокінів під час розвитку аутоімунного запалення на клітини ендотелію. Внаслідок обмеження периферичного кровопостачання розвивається функціональна гіпоксія тканин, що вкрай небезпечно передусім для забар'єрних органів (таких як око), і потенційно здатна призводити до хронізації запалення [26].

Виявлені протилежно спрямовані зміни швидкості систолічного току крові на тлі зменшення діастолічної швидкості сприяли зниженню індексу резистентності у пацієнтів як з ЮІА з увеїтом, ЮІА без увеїту, так і при ідіопатичному ізольованому увеїті. Отримані результати можуть свідчити про порушення ендотеліозалежної вазодилатації та зниження еластичності судинної стінки навіть за відсутності клінічних проявів увеїту. Оскільки пульсаційний індекс, індекс резистентності та співвідношення систолічної та діастолічної швидкості кровотоку не відрізнялися достовірно між групами порівняння, можна припустити наявність компенсаторних механізмів периферичної судинної реакції, які не оцінювались у даному дослідженні. Виявлені тенденції до зростання пульсаційного індексу та систоло-діастолічного співвідношення у дітей з увеїтом побічно свідчили про зростання в них периферичного опору і жорсткості судин.

According to the results, the presence of systemic autoimmune lesions is accompanied by violations of vascular expansion after occlusion, as evidenced by the reliably smaller than in healthy children, the siluts of the shoulder artery and the lack of growth of its diameter in all the reconstruction of the diameter. Moreover, it was noted that D 2 was much more reduced in both groups of patients with the presence of eye damage than in patients with JIA in the absence of uveitis. The absence of an adequate response during an occlusive test can be explained by the direct influence of proinflammatory cytokines during the development of autoimmune inflammation on the endothelial cells. Due to the restriction of peripheral blood supply, functional tissue hypoxia develops, which is extremely dangerous for the pre -agricultural organs (such as the eye), and is potentially capable of leading to chronic inflammation [26].

The detected anti -directional changes in the velocity of systolic blood flow on the background of a decrease in diastolic velocity contributed to the reduction of the resistance index in patients with JIA with uveitis and with JIA without uveitis and with idiopathic isolated uveitis. The results indicated a violation of the endothelial vasodilation and a decrease in the elasticity of the vascular wall, even in the absence of clinical manifestations of uveitis. Since the pulsation index, the resistance index and the ratio of systolic and diastolic blood flow velocity did not differ significantly between the comparison groups, it is possible to assume the presence of compensatory mechanisms of peripheral vascular reaction that were not evaluated in this study. Trends to the growth of the pulsational index and systole-diastolic ratio in children with uveitis indirectly indicated the growth of peripheral resistance and rigidity of the vessels in them.

Динаміка провідних маркерів ендотеліальної дисфункції в обстежених дітей (рис.1) свідчить, що найбільш чутливим маркером її виявлення у пацієнтів з аутоімунними увеїтами, є приріст діаметра плечової артерії після її оклюзії та індекс резистентності.

Проаналізована структура типів ендотеліальної функції у здорових дітей, дітей з ЮІА без- та з наявністю увеїту та у пацієнтів з ідіопатичними (ізолюваними) увеїтами (табл. 2).

The evaluation of the visual dynamics of leading markers of endothelial dysfunction in the surveyed children (Fig. 1) shows that the most sensitive marker of its detection in patients with autoimmune uveitis is the increase in diameter of the artery diameter after its occlusion and the index of resistance.

The structure of types of endothelial function in healthy children, children with JIA, and with uveitis and patients with idiopathic (isolated) uveitis (Table 2) is analyzed.

Таблиця 2. Розподіл дітей з ідіопатичним увеїтом, ЮІА-асоційованим увеїтом, ЮІА та здорових дітей за типом післяоклюзійної реакції, n (%)

Table 2. Distribution of children with idiopathic uveitis, JIA-associated uveitis, JIA and healthy children by type of post-occlusive reaction, n (%)

Тип післяоклюзійної реакції плечової артерії у дітей Types of post-occlusive brachial artery reaction in children	Група обстежених дітей			
	Здорові діти n=44 Healthy children n=44	Ідіопатичний (ізолюваний) увеїт, n=12 Idiopathic (isolated) uveitis, n=12	ЮІА-асоційований увеїт, n=26 JIA-associated uveitis, n=26	ЮІА, n=31 JIA, n=31
Гіперергічна ¹ Hyperergic ¹	6 (13,63)	1 (8,3)	2 (7,69)	5 (16,12)
Гіпоергічна ² Hypoergic ²	3 (6,8)	4 (33,3) *#	7 (26,92) *#	17 (54,83)
Нормоергічна ³ Normoergic ³	35 (79,54)	1 (8,3) *	3 (11,53) *	5 (16,12) *
Парадоксальна ⁴ Paradoxical ⁴	0	4 (33,3) *#	8 (30,76) *#	4 (12,9) *

Примітки / Notes:

¹ Нормоергічна (I тип) – збільшення діаметра плечової артерії на 10–20% після оклюзії,

² Гіпоергічна (II тип) – відсутність реакції плечової артерії на оклюзію або збільшення діаметра до 10%,

³ Гіперергічна (III тип) – збільшення діаметра плечової артерії на 20–40% після оклюзії,

⁴ Парадоксальна (IV тип) – зменшення діаметра плечової артерії після оклюзії,

* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у групі здорових дітей,

– різниця вірогідна при порівнянні з показником у групі дітей з ЮІА без увеїту.

¹ Normoergic (type I) – an increase in the diameter of the brachial artery by 10–20% after occlusion,

² Hypoergic (type II) – lack of response of the brachial artery to occlusion or an increase in diameter of up to 10%,

³ Hyperergic (type III) – an increase in the diameter of the brachial artery by 20–40% after occlusion,

⁴ Paradoxical (type IV) – reduction in the diameter of the brachial artery after occlusion,

* – the difference is significant compared to the indicator in the group of healthy children,

– the difference is significant when compared with the indicator in the group of children with JIA without uveitis.

Встановлено, що у дітей з увеїтом вірогідно частіше виявлялись гіпоергічний та парадоксальний типи післяоклюзійної реакції, ніж у дітей, які не мали ураження очей. Гіпоергічний тип реакції у всіх дітей з увеїтом (обидві групи) зустрічався в 11 випадках (28,94%), що було вдвічі рідше, ніж за відсутності увеїту (табл. 2). Парадоксальний тип виявлений у 12 дітей із всіх 44 пацієнтів з увеїтом (31,57%), що було втричі частіше, ніж без увеїту (12,9%). У групі здорових дітей парадоксальний тип післяоклюзійної реакції не спостерігався.

Кореляційний аналіз виявив зв'язки між наявністю дистрофії роівки та кінцевою діастолічною швидкістю кровотоку ($r=0,55$, $p<0,01$) та максимальною швидкістю кровотоку в усі періоди вимірювання ($r = -0,58$ – $r = -0,64$, $p<0,01$). Отримані результати підтверджують, що зменшення об'єму кровопостачання сприяє розвитку дистрофічних процесів. Аналогічна тенденція відмічена у пацієнтів з катарактою при визначенні кореляції з діастолічною швидкістю кровотоку ($r=0,49$, $p<0,01$). Відмічена пряма кореляційна залежність кількості преципітатів у передньому відрізку ока та діастолічної швидкості кровотоку на 7-й хв. вимірювання ($r=0,66$,

According to the received data, children with uveitis are more likely to have hypoergical and paradoxical types of afternoon reaction according to an occlusive test than in children who did not have eye damage. The hypoergical type of reaction in all children with uveitis (both groups) occurred in 11 cases (28.94%), which was twice less frequently as in the absence of uveitis (Table 2). The paradoxical type was found in 12 children from all 44 uveitis patients (31.57%), which was three times more often than without uveitis (12.9%). In a group of healthy children, the paradoxical type of afternoon is not observed.

The direct dependence of the presence of the corneal dystrophy on the final diastolic velocity of blood flow ($r = 0.55$, $p<0.01$) and the maximum blood flow rate at all period periods was revealed: R was -0.58 to -0.64 , $p<0,01$ The results obtained confirm that the decrease in the volume of blood supply contributes to the development of dystrophic processes. A similar tendency is observed in patients with cataract ($r = 0.49$, $p<0,01$ in determining correlation at diastolic blood flow). The direct correlation dependence of the number of precipitates in the anterior segment of the eye ($r = 0.66$, $p<0,01$)

$p < 0,01$), а також виявлення фіброзу склоподібного тіла та діастолічної швидкості кровотоку на 3-й, 5-й та 7-й хв. ($r = 0,73; 0,67$ та $0,71$ відповідно, $p < 0,01$). Проте не виявлено взаємозв'язку функції ендотелію та макулярного набряку сітківки, розвитку ретиноваскуліту та ураження переднього відрізка ока. Можна вважати, що вони є переважно результатом імунного механізму ураження судин.

Вміст гемоглобіну корелював з індексом резистентності ($r = 0,43-0,53$, $p < 0,01$), систоло-діастолічним співвідношенням ($r = 0,60-0,77$), діастолічною швидкістю кровотоку ($r = -0,54-0,56$), $p < 0,01$) та з усередненою максимальною швидкістю кровотоку ($r = 0,56-0,67$, $p < 0,01$), що вказувало на додатковий негативний вплив циркуляторної гіпоксії на функцію ендотелію.

Вміст вітаміну Д в обстежених хворих зворотно корелював зі швидкостями кровотоку в діастолу (r від $-0,44$ до $-0,46$, $p < 0,1$) та з показниками усередненої максимальної швидкості кровотоку ($r = 0,47$, $p < 0,01$) на 5-й хвилині вимірювання та $r = 0,56$, $p < 0,1$) на 7-й хв. визначення).

Активність запального процесу (за ШОЕ та СРБ) негативно відзначалася на функції ендотелію у пацієнтів з аутоімунними хворобами. Більшою мірою зростання рівня СРБ сприяло зниженню індексу резистентності та зростанню систолічної пікової швидкості кровотоку (r дорівнював $-0,63-0,67$) та $0,56$ відповідно, $p < 0,1$). Найбільш виразні зміни відмічені в групі пацієнтів із одночасним ураженням суглобів та очей. Не визначено залежності маркерів ендотеліальної дисфункції за оклюзійною пробою від позитивності за HLA B27 та титрів антинуклеарних антитіл у хворих з усіх обстежених груп.

of diastolic blood flow rate for 7 min is noted. Measurement, as well as detection of fibrosis of the vitreous and diastolic flow rate of blood at 3y, 5th and 7th min. (R is $0.73; 0.67$ and 0.71 respectively, $p < 0,01$). However, the effect of endothelial function on the macular edema of the retina, the development of retinated vasculitis and lesions of the anterior segment of the eye were not revealed, which indicates that they are mainly a consequence of the involvement of the immune mechanism of damage.

The hemoglobin content correlated with the resistance index ($r = 0,43-0,53$, $p < 0,01$), systole-diastolic ratio ($r = 0.60-0.77$), diastolic blood flow rate ($R = -0.54-0.56$, $p < 0,01$) and with time-averaged maximum blood flow velocity ($r = 0.56-0.67$, $p < 0,01$), indicating an additional negative impact of circulatory hypoxia on endothelial function.

The content of vitamin D in the examined patients reversely correlated with blood flow rates in diastole (r from -0.44 to -0.46 , $p < 0,1$) and with indicators of the average maximum blood flow rate ($r = 0.47$, $p < 0,01$ at 5th minute measurement and $R = 0.56$, $p < 0,1$ on 7th min. definition).

The activity of the inflammatory process (ESR and SRB) was negatively noted on the function of endothelium in patients with autoimmune diseases. To a greater extent, the increase in the level of CRB contributed to the reduction of the resistance index and the growth of systolic peak blood flow rate (R was equal to $-0.63-0.67$) and 0.56 , $p < 0,1$ respectively). The most distinct changes are noted in the group of patients with concomitant joints and eyes. The dependence of markers of endothelial dysfunction by occlusal breakdown on the detection of HLA B 27 and titers of antinuclear antibodies in patients of all surveyed groups is not determined.

ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення ендотеліальної дисфункції проводилось раніше, особливо при вивченні маркерів активації ендотелію – міжклітинних молекул адгезії при геморагічних васкулітах. Показано, що при гострій фазі запального процесу підвищується рівень зовнішньоклітинних молекул адгезії (ICAM-1), внутрішньоклітинних молекул адгезії (VCAM-1), VEGF, L-селектину, а при рецидивних та хронічних процесах – ICAM-1, VCAM-1. Підвищення рівня міжклітинних молекул адгезії, які зберігаються під час клінічної ремісії, може свідчити про загострення хвороби або перехід у хронічну форму [27]. Вимірювання потокозалежної дилатації плечової артерії вважається «золотим» стандартом у вивченні ендотеліальної функції судин [28]. Автори відмічали, що саме стан ендотелію визначає характер перебігу судинних уражень при захворюваннях як ревматичного, так і неревматичного профілю. Отримані в даному дослідженні результати, які підтверджують наявність ранніх судинних дисфункцій у дітей із аутоімунними хворобами, також підкреслюють доцільність застосування оклюзійної проби для виявлення субклінічних змін ендотеліальної функції в цій когорті пацієнтів.

Також відмічена прогностична роль ендотеліальної дисфункції для оцінки прискорення перебігу запальних механізмів, що лежать в основі різних ревматичних захворювань [29]. Динаміка змін показників, отриманих у хворих дітей, дозволяє вважати можливим

DISCUSSION

Endothelial dysfunction has been investigated previously, particularly through the study of endothelial activation markers – intercellular adhesion molecules – in hemorrhagic vasculitis. It has been shown that during the acute phase of the inflammatory process, levels of extracellular adhesion molecules (ICAM-1), vascular cell adhesion molecules (VCAM-1), VEGF, and L-selectin increase, while during recurrent and chronic processes, ICAM-1 and VCAM-1 remain elevated. An increase in intercellular adhesion molecules persisting during clinical remission may indicate either disease exacerbation or progression to a chronic course [27]. Flow-mediated dilation of the brachial artery is considered the “gold standard” for assessing vascular endothelial function [28]. The authors have noted that endothelial status largely determines the course of vascular involvement in both rheumatic and non-rheumatic diseases. The results obtained in this study, which confirm the presence of early vascular dysfunction in children with autoimmune diseases, also emphasize the relevance of using the occlusion test to detect subclinical endothelial dysfunction in this patient cohort.

The prognostic role of endothelial dysfunction in assessing the acceleration of inflammatory mechanisms underlying various rheumatic diseases has also been noted [29]. The dynamics of the parameters obtained in the affected children suggest that this method may

використання даного методу для моніторингу перебігу увеїту, що лежать в основі різних ревматичних аутоімунних захворювань.

При ЮІА у дітей ендотеліальна дисфункція спостерігалася приблизно у 27% пацієнтів (спазм плечової артерії при пробі на ендотеліалезисну дилатацію), і була асоційована з маркерами запальної активності (рівнем С-реактивного білка та серомукоїдів) [30].

Хронізація субклінічного запального процесу в судинній оболонці ока аутоімунного характеру залишається найбільш актуальною проблемою лікування увеїтів на сучасному етапі [31]. Пролонгація увеїту характеризується змінами в судинах у вигляді інфільтрації запальних клітин уздовж стінок судин та може призводити до різних проявів ішемії та/або судинної недостатності [32]. Тому виявлені порушення, а також встановлений достовірний зв'язок ступеня ендотеліальної дисфункції з показниками запальної активності та маркерами аутоімунної активації (наприклад, рівнем С-реактивного білка) доводять важливість методу оцінки ендотеліальної функції в спостереженні дітей з ураженням судинної оболонки очей, в першу чергу аутоімунного характеру.

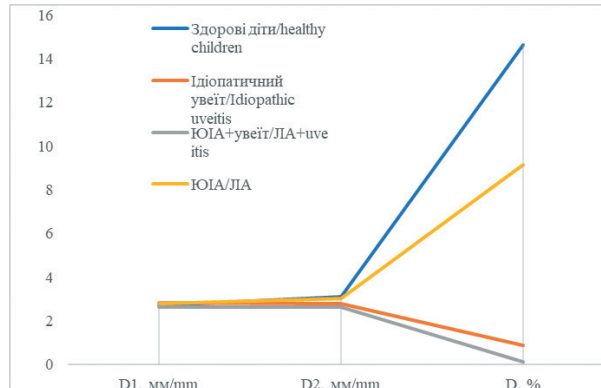
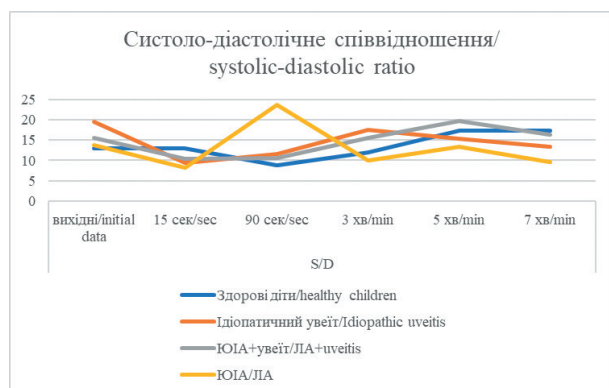
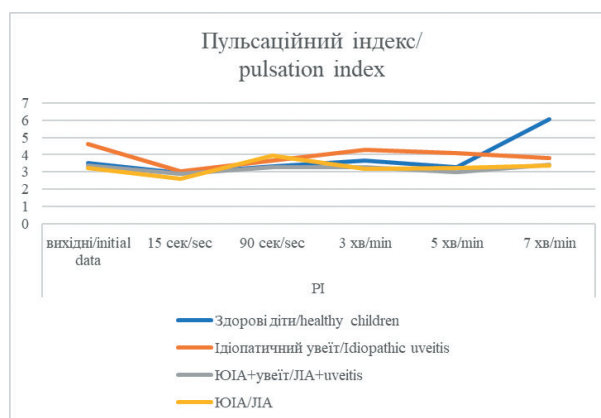
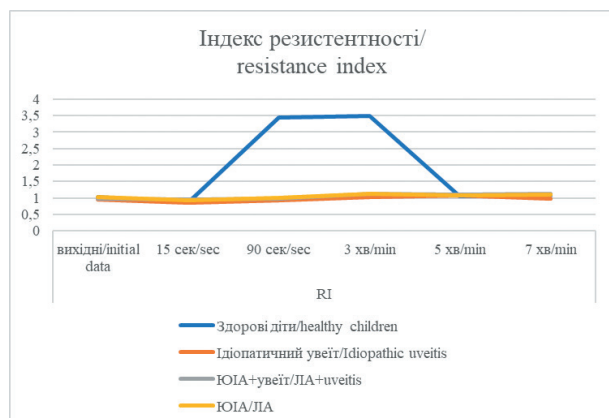
Виявлена ендотеліальна дисфункція у дітей з ідіопатичними увеїтами та увеїтами на тлі ЮІА скоріше за все призводить до порушення мікрогемодинаміки в структурах ока, що потенційно може сприяти пролонгуванню запального процесу, погіршенню зору дитини і впливати в подальшому на якість її життя. На час дослідження проведений кореляційний аналіз показників ендотеліальної функції не виявив взаємозалежності показників ендотеліальної функції та показників якості життя хворих дітей, але такі зміни можуть з'явитись при більш тривалому перебігу ураження органа зору.

be useful for monitoring the course of uveitis associated with various rheumatic autoimmune diseases.

In children with JIA, endothelial dysfunction was observed in approximately 27% of patients (manifested as brachial artery spasm during the endothelium-dependent dilation test) and was associated with markers of inflammatory activity (C-reactive protein and seromucoid levels) [30].

The chronicity of the subclinical autoimmune inflammatory process in the uveal tract remains one of the most critical challenges in the treatment of uveitis at present [31]. Prolonged uveitis is characterized by vascular changes, including inflammatory cell infiltration along the vessel walls, which may lead to various manifestations of ischemia and/or vascular insufficiency [32]. Therefore, the identified abnormalities, as well as the established significant association between the degree of endothelial dysfunction and markers of inflammatory activity and autoimmune activation (such as C-reactive protein levels), underscore the importance of assessing endothelial function in the follow-up of children with uveal involvement, particularly of autoimmune origin.

The detected endothelial dysfunction in children with idiopathic uveitis and JIA-associated uveitis is likely to lead to impaired microhemodynamics in ocular structures, which may potentially contribute to the persistence of the inflammatory process, deterioration of the child's vision, and subsequently affect their quality of life. At the time of the study, correlation analysis of endothelial function parameters did not reveal any relationship between endothelial function and quality-of-life indicators in affected children; however, such associations may emerge with a longer duration of ocular involvement.



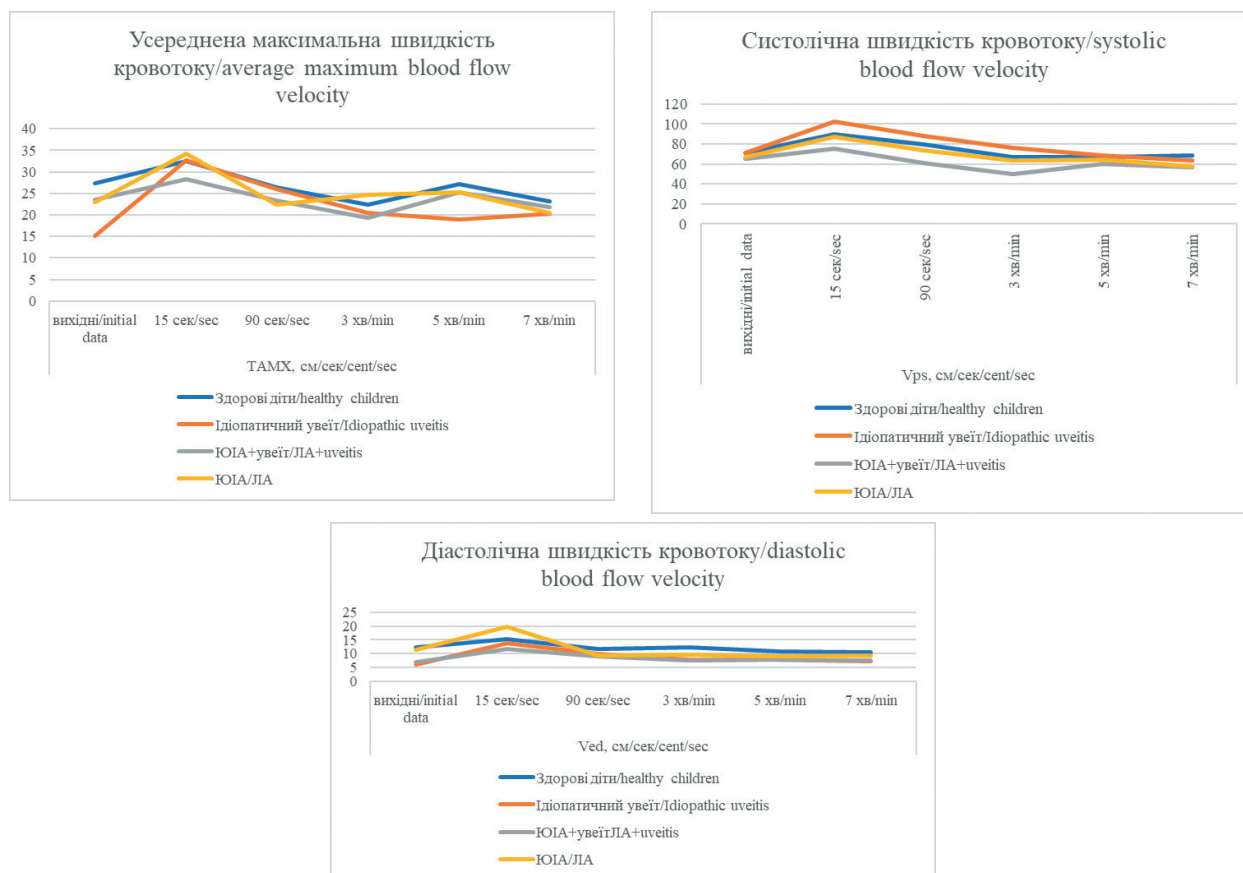


Рис. 1. Динаміка провідних показників венооклюзійної проби в обстежених дітей
Fig. 1. Dynamics of leading indicators of veno-occlusion test in examined children

ВИСНОВКИ

За результатами проведеного дослідження у хворих з аутоімунними ураженнями суглобів і очей частіше, ніж у здорових дітей, відмічається парадоксальний та гіпоергічний тип оклюзійної проби, причому частота виявлення парадоксальної реакції зростає у випадках з ураженням органа зору. Виявлення зазначених порушень свідчить про можливість застосування оклюзійної проби для моніторингу і прогнозу перебігу аутоімунних увеїтів у дітей.

У дітей з аутоімунними увеїтами (17,4%) відмічається порушення функції ендотелію, що супроводжується звуженням середнього діаметра судин (33,2%), зменшенням його приросту (40,2%), збільшенням пульсового індексу (46%) і зменшенням індексу резистентності (46,4%). Зазначене сприяє вірогідному зменшенню швидкості кровотоку в діастолі та розвитку гіпоксії тканин (57,3%), що, вірогідно, погіршує перебіг запального процесу в органі зору і може формувати порочне коло підтримання запалення.

У хворих з ЮІА та ЮІА-асоційованим увеїтом парадоксальний тип оклюзійної проби виявлявся у 25,8 % та 15,4 % пацієнтів відповідно, порівняно з 0 % у здорових дітей ($p < 0,05$). Гіпоергічний тип спостерігався у 22,6 % дітей з ЮІА та 15,4 % дітей із ЮІА+увеїт, тоді як у контрольній групі він не фіксувався ($p < 0,05$). Частота парадоксальної реакції зростає у випадках ураження органа зору.

CONCLUSIONS

In children with autoimmune uveitis, endothelial dysfunction is more pronounced, manifested by a reduction in the mean vessel diameter, decreased vasodilatory response, increased pulsatility index, and reduced resistance index. These changes contribute to a significant decrease in diastolic blood flow velocity and tissue hypoxia, which may exacerbate the inflammatory process in the eye and create a vicious cycle sustaining inflammation.

The study demonstrated that children with autoimmune involvement of the joints and eyes more frequently exhibit paradoxical and hypoergic types of the occlusion test compared to healthy controls, with the frequency of paradoxical responses increasing in cases of ocular involvement. Detection of these abnormalities indicates the potential utility of the occlusion test for monitoring and predicting the course of autoimmune uveitis in children.

Specifically, among children with autoimmune uveitis, endothelial dysfunction was observed in (17.4%) of patients, associated with a reduction in mean vessel diameter (33.2%), decreased vasodilatory response (40.2%), increased pulsatility index (46%), and decreased resistance index (46.4%). These changes were associated with a reduction in diastolic blood flow velocity (57.3%) and tissue hypoxia, likely worsening the course of ocular inflammation and potentially forming a self-perpetuating cycle of inflammation.

Застосування оклюзійної проби може використовуватись для моніторингу і прогнозу перебігу аутоімунних увеїтів у дітей.

Взаємозалежність порушень ендотеліальної функції та активності запального процесу при аутоімунних хворобах, а також їх вплив на якість життя хворих дітей потребують подальшого вивчення.

In patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and JIA-associated uveitis, paradoxical occlusion test responses were observed in 25.8% and 15.4% of patients, respectively, compared to 0% in healthy children ($p < 0.05$). Hypoergic responses were observed in 22.6% of children with JIA and 15.4% of those with JIA+uveitis, while no such responses were recorded in the control group ($p < 0.05$). The frequency of paradoxical responses increased in cases with ocular involvement.

Overall, the occlusion test may be applied for monitoring and predicting the course of autoimmune uveitis in children. The interrelationship between endothelial dysfunction and inflammatory activity in autoimmune diseases, as well as their impact on the quality of life of affected children, warrants further investigation.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Constantin T., Foeldvari I., Anton J., Ponyi A., Ravelli A., Ramanan A.V., et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(8):1107–1117. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213131>
2. Maleki A., Anesi S., Look-Why S., Manhapra A., Foster S. Pediatric uveitis: A comprehensive review. *Survey of Ophthalmology*. 2022;67(2):510–529. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.06.006>
3. Diogo L.R.F., Lopes M.C.M. Uveitis in children with autoimmune diseases: An update on diagnosis, complications, and management. *International Health Science Review*. DOI: <https://doi.org/10.70164/ihsr.v1i3.12>
4. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., et al. ILAR classification of JIA: second revision, Edmonton, 2001. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(2):390–392.
5. Vastert S.J., de Jager W., Wulffraat N.M., Prakken B.J., Kuis W., Holzinger D. Effectiveness of first-line use of recombinant IL-1 receptor antagonist in steroid-naïve systemic juvenile idiopathic arthritis: Results of a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(4):1034–1043. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.38296>
6. Rüwald J.M., Jacobs C., Scheidt S., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. Laser-based techniques for microcirculatory assessment in orthopedics and trauma surgery: past, present, and future. *Annals of Surgery*. 2019;270(6). DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003139>
7. Amadi-Obi A., Yu C.R., Liu X., Mahdi R.M., Clarke G.L., Nussenblatt R.B., et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nature Medicine*. 2007;13(6):711–718. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1585>
8. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:325–333. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00189-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00189-7)
9. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R., Allegrucci R., Giordano A., Siepi D., et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001;63:31–35. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.007740>
10. Galley H.F., Webster N.R. Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;93:105–113. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aei163>
11. Omelyanenko N.P., Slutsky L.I., Mironov S.P. *Connective tissue: histophysiology, biochemistry, molecular biology*. 1st ed. CRC Press, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1201/b16297>
12. Sena C.M., Gonçalves L., Seica R. Methods to evaluate vascular function: a crucial approach towards predictive, preventive, and personalised medicine. *EPMA Journal*. 2022;13:209–235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-022-00280-7>
13. Charakida M., Donald A., Terese M. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation*. 2005;111:1660–1665. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000160365.18879.1c>
14. Elwing J., Panos R. Chronic pulmonary hypertension associated with COPD. *Obstructive Pulmonary Disease*. 2008;3(1):55–70. DOI: <https://doi.org/10.2147/copd.s1170>
15. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilariño J.O. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*. 2006;5:483–498. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-4>
16. Коркушко О.В., Лишневська В.Ю. Ендотеліальна дисфункція. *Кровообіг та гемостаз*. 2003;(2).
17. Miura H., Wachtel R.E., Liu Y., Loberiza F.R. Jr., Saito T., Miura M., et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role

REFERENCES

1. Constantin T., Foeldvari I., Anton J., Ponyi A., Ravelli A., Ramanan A.V., et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(8):1107–17. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213131>
2. Maleki A., Anesi S., Look-Why S., Manhapra A., Foster S. Pediatric uveitis: a comprehensive review. *Survey of Ophthalmology*. 2022;67(2):510–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.06.006>
3. Diogo LRF, Lopes MCM. Uveitis in children with autoimmune diseases: an update on diagnosis, complications, and management. *International Health Science Review*. DOI: <https://doi.org/10.70164/ihsr.v1i3.12>
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. ILAR classification of JIA: second revision, Edmonton, 2001. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(2):390–2.
5. Vastert SJ, de Jager W, Wulffraat NM, Prakken BJ, Kuis W, Holzinger D. Effectiveness of first-line use of recombinant IL-1 receptor antagonist in steroid-naïve systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(4):1034–43. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.38296>
6. Rüwald JM, Jacobs C, Scheidt S, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. Laser-based techniques for microcirculatory assessment in orthopedics and trauma surgery: past, present, and future. *Annals of Surgery*. 2019;270(6). DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003139>
7. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, Mahdi RM, Clarke GL, Nussenblatt RB, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nature Medicine*. 2007;13(6):711–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1585>
8. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:325–33. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00189-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00189-7)
9. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001;63:31–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.007740>
10. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;93:105–13. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aei163>
11. Omelyanenko NP, Slutsky LI, Mironov SP. *Connective tissue: histophysiology, biochemistry, molecular biology*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2014. DOI: <https://doi.org/10.1201/b16297>
12. Sena CM, Gonçalves L, Seica R. Methods to evaluate vascular function: a crucial approach towards predictive, preventive, and personalised medicine. *EPMA Journal*. 2022;13:209–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-022-00280-7>
13. Charakida M, Donald A, Terese M. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation*. 2005;111:1660–5. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000160365.18879.1c>
14. Elwing J, Panos R. Chronic pulmonary hypertension associated with COPD. *Obstructive Pulmonary Disease*. 2008;3(1):55–70. DOI: <https://doi.org/10.2147/copd.s1170>
15. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*. 2006;5:483–98. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-4>
16. Korkushko OV, Lyshnevskaya VYu. Endothelial dysfunction. *Circulation and Hemostasis*. 2003;(2). (in Ukrainian)
17. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR Jr, Saito T, Miura M, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role

- of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation*. 2001;103(15):1992–1998. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.15.1992>
18. Etehad Tavakol M., Fatemi A., Karbalaie A., Emrani Z., Erlandsson B.E. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *BioMed Research International*. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/974530>
19. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T., Holmes D.R. Jr., Kuvlin J.T., Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.062>
20. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M., Rose J.B., Laxer R.M., Schneider R., et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow-up study. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(2):647–657. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.22381>
21. Fukuda Y., Yawata N., Hasegawa E., Yamana S., Shirane M., Ito T., et al. Clinical features of pediatric uveitis at a tertiary referral center in the western region of Japan. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2023. Vol. 31, № 10. P. 2032–2038. DOI: <https://doi.org/10.1080/09273948.2023.2242069>
22. Etehad Tavakol M., Fatemi A., Karbalaie A., Emrani Z., Erlandsson B.E. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *BioMed Research International*. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/974530>
23. Sagaydachniy A.A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2018. Vol. 17, № 3. P. 5–22. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22>
24. Galley H.F., Webster N.R. Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia*. 2004. Vol. 93. P. 105–113. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aei163>
25. Гончаренко Н.І. Особливості діагностики периферичної гемодинаміки у дітей із патологією сполучної тканини, гепатобіліарної та бронхолегеневої систем. *Кровообіг та гемостаз*. 2010. № 2. С. 39–53.
26. Murdaca G., Colombo B.M., Cagnati P., Gulli R., Spanò F., Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 224, № 2. P. 309–317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.013>
27. Охотнікова О.М., Поночевна О.В., Мелліна К.В., Кваченюк О.Г. Ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку, тяжкого перебігу і прогнозу системних васкулітів у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 2(99). URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2017/2%2899%29/alerghichna-patologiya-ta-avtoimunni-stani-profesiyniy-poglyad>
28. Otikunta A.N., Rajasekhar D., Latheef S.A. Assessment of endothelial function by brachial artery flow-mediated dilatation in microvascular disease. *Cardiovascular Ultrasound*. 2011. Vol. 9. P. 40. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-7120-9-40>
29. Vlahos A.P., Theocharis P., Bechlioulis A., Naka K.K., Vakalis K., Papamichael N.D., et al. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2011. Vol. 63, № 12. P. 1736–1744. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20613>
30. Бережний В.В., Романкевич І.В. Функціональний стан ендотелію у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. *Сучасна педіатрія*. 2014. № 2(58). С. 70–75. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2014.58.70>
31. Prete M., Dammacco R., Fatone M.C., Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clinical and Experimental Medicine*. 2016. Vol. 16, № 2. P. 125–136. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-015-0345-6>
32. Ebrahimiadib N., Maleki A., Fadakar K., Manhapra A., Ghassemi F., Foster C.S. Vascular abnormalities in uveitis. *Survey of Ophthalmology*. 2021. Vol. 66, № 4. P. 653–667. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.12.006>
- of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation*. 2001;103(15):1992–8. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.15.1992>
18. Etehad Tavakol M., Fatemi A., Karbalaie A., Emrani Z., Erlandsson B.E. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *BioMed Research International*. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/974530>
19. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T., Holmes D.R. Jr., Kuvlin J.T., Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.062>
20. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M., Rose J.B., Laxer R.M., Schneider R., et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow-up study. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(2):647–57. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.22381>
21. Fukuda Y., Yawata N., Hasegawa E., Yamana S., Shirane M., Ito T., et al. Clinical features of pediatric uveitis at a tertiary referral center in the western region of Japan. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2023;31(10):2032–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/09273948.2023.2242069>
22. Etehad Tavakol M., Fatemi A., Karbalaie A., Emrani Z., Erlandsson B.E. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *BioMed Research International*. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/974530>
23. Sagaydachniy A.A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2018;17(3):5–22. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22>
24. Galley H.F., Webster N.R. Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;93:105–13. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aei163>
25. Honcharenko N.I. Features of peripheral hemodynamics diagnostics in children with connective tissue, hepatobiliary, and bronchopulmonary system disorders. *Circulation and Hemostasis*. 2010;(2):39–53. (in Ukrainian)
26. Murdaca G., Colombo B.M., Cagnati P., Gulli R., Spanò F., Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):309–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.013>
27. Okhotnikova O.M., Ponochevna O.V., Mellina K.V., Kvachenjuk O.H. Endothelial dysfunction as a factor in the development, severe course, and prognosis of systemic vasculitis in children. *Clinical Immunology. Allergy. Infectology*. 2017;2(99). (in Ukrainian). URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2017/2%2899%29/alerghichna-patologiya-ta-avtoimunni-stani-profesiyniy-poglyad>
28. Otikunta A.N., Rajasekhar D., Latheef S.A. Assessment of endothelial function by brachial artery flow-mediated dilatation in microvascular disease. *Cardiovascular Ultrasound*. 2011;9:40. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-7120-9-40>
29. Vlahos A.P., Theocharis P., Bechlioulis A., Naka K.K., Vakalis K., Papamichael N.D., et al. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2011;63(12):1736–44. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20613>
30. Berezhnyi V.V., Romankevych I.V. Functional state of the endothelium in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Pediatriya*. 2014;2(58):70–5. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2014.58.70>
31. Prete M., Dammacco R., Fatone M.C., Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clinical and Experimental Medicine*. 2016;16(2):125–36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-015-0345-6>
32. Ebrahimiadib N., Maleki A., Fadakar K., Manhapra A., Ghassemi F., Foster C.S. Vascular abnormalities in uveitis. *Survey of Ophthalmology*. 2021;66(4):653–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.12.006>

Перспективи подальших досліджень

Виявлення зазначених порушень свідчить про можливість застосування оклюзійної проби для моніторингу і прогнозу перебігу аутоімунних увеїтів у дітей. Потребує подальшого детального аналізу вплив порушень ендотеліальної функції на активність запального процесу при аутоімунних хворобах та якість життя хворих дітей.

Prospects for Further Research

The identified abnormalities suggest the potential application of the occlusion test for monitoring and predicting the course of autoimmune uveitis in children. This underscores the need for further in-depth analysis of the impact of endothelial dysfunction on the activity of inflammatory processes in autoimmune diseases and on the quality of life of affected children.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність фактичного чи потенційного конфлікту інтересів, пов'язаного з результатами цієї роботи. Жодна фармацевтична компанія, виробник біомедичних пристроїв чи інша організація, продукція, послуги або фінансова підтримка яких могли б бути пов'язані з предметом дослідження, не брали участі у виконанні, аналізі чи підготовці даної публікації.

Conflict of Interest

The authors declare no actual or potential conflict of interest related to the results of this work. No pharmaceutical company, manufacturer of biomedical devices, or other organization whose products, services, or financial support could be associated with the subject of the study participated in the execution, analysis, or preparation of this publication.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Міністерства освіти і науки України (витяг з протоколу №3 від 10 листопада 2023р.). (Протокол №3 від 10.11.2023 р.).

Ethical Approval and Informed Consent

The authors hereby certify that the study was conducted using data from primary medical records and included clinical observations of patients. The research was carried out in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on ethical principles for medical research involving human subjects, Directive 86/609/EEC of the European Community on the participation of humans in biomedical research, as well as Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009.

Informed consent for participation in the study was obtained from all participants after they were provided with clear, complete, and accessible information about the purpose, design, and methodology of the research, 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 Faculty of Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine (extract from Protocol No. 3 dated November 10, 2023).

Використання штучного інтелекту

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

Use of Artificial Intelligence

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

Первинні дані та матеріали

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

Primary Data and Materials

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

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» «Оптимізація ранньої діагностики, прогнозування перебігу ідіопатичних увеїтів у дітей з ревматичними хворобами», номер державної реєстрації 0125U002630, Шифр 76.29.47, прикладна, термін виконання 09.2023–09.2027 рр., керівник – доктор медичних наук, професор О.А. Ошлянська.

Funding Information

This article is part of the planned research project of the State Institution «All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Optimization of early diagnosis and prognosis of the course of idiopathic uveitis in children with rheumatic diseases», state registration number: 0125U002630, code: 76.29.47, applied research., project duration: september 2023 – september 2027, principal investigator – Doctor of Medical Sciences, Professor O.A. Oshlianska.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Ошлянська Олена Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

моб.: +38 (099) 309-78-17

Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації, написання тексту статті.

Шевченко Ірина Ігорівна – лікар-офтальмолог, аспірант кафедри педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: irakorsyn@gmail.com

моб.: +38 (097) 345-84-50

Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації, написання тексту статті.

Ігнатова Тетяна Борисівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник науково-практичної групи стрес-асоційованих розладів та преморбідних станів у дітей Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 8, м. Київ, Україна, 03680;

e-mail: ignatova050@gmail.com

моб.: +38 (050) 331-87-77

Внесок автора: збір, обробка інформації.

Квашніна Людмила Вікторівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-практичної групи стрес-асоційованих розладів та преморбідних станів у дітей Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»;

вул. Платона Майбороди, буд. 8, м. Київ, Україна, 03680;

e-mail: 4839056@ukr.net

моб.: +38 (067) 274-48-62

Внесок автора: збір, обробка інформації.

AUTHOR INFORMATION

Oshlianska Olena Anatoliivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Pediatrics, Neonatology, Pediatric Infectious Diseases, Immunology, and Allergology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

tel.: +38 (099) 309-78-17

Author's contribution: data collection, processing, analysis, and manuscript writing.

Shevchenko Iryna Ihorivna – Ophthalmologist, Postgraduate student at the Department of Pediatrics, Neonatology, Pediatric Infectious Diseases, Immunology, and Allergology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: irakorsyn@gmail.com

tel.: +38 (097) 345-84-50

Author's contribution: data collection, processing, analysis, and manuscript writing.

Ihnatova Tetiana Borysivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow at the Research and Practice Group on Stress-Associated Disorders and Premorbid Conditions in Children of the State Institution «Ukrainian Center for Maternal and Child Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 8 Platon Maiboroda Str., Kyiv, Ukraine, 03680;

e-mail: ignatova050@gmail.com

tel.: +38 (050) 331-87-77

Author's contribution: data collection and processing.

Kvashnina Liudmyla Viktorivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research and Practice Group on Stress-Associated Disorders and Premorbid Conditions in Children of the State Institution «Ukrainian Center for Maternal and Child Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 8 Platon Maiboroda Str., Kyiv, Ukraine, 03680;

e-mail: 4839056@ukr.net

tel.: +38 (067) 274-48-62

Author's contribution: data collection and processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
14.07.2025

Отримано після рецензування
Received after review
16.08.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-04>
УДК: 615.21/281:546.3:547.477.1



Токсикологічний профіль нових біологічно активних речовин – тартратогерманатів літію та магнію

Шемонаєва К.Ф., <https://orcid.org/0000-0001-8354-4692>, e-mail: shemonayevakateryna@gmail.com

Рожковський Я.В., <https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>, e-mail: yarro@ukr.net

Антоненко П.Б., <https://orcid.org/0000-0002-9697-1615>, e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua

Кирилюк А.О., <https://orcid.org/0000-0003-0411-9087>, e-mail: shemonayevakateryna@gmail.com

Стречень С.Б., <https://orcid.org/0009-0008-5698-8560>, e-mail: doctstrechen@ukr.net

Одеський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Одеса, Україна

Toxicological profile of new biologically active substances – lithium and magnesium tartrategermanates

Shemonayeva K.F., <https://orcid.org/0000-0001-8354-4692>, e-mail: shemonayevakateryna@gmail.com

Rozhkovskiy Ya.V., <https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>, e-mail: yarro@ukr.net

Antonenko P.B., <https://orcid.org/0000-0002-9697-1615>, e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua

Kiriluk A.O., <https://orcid.org/0000-0003-0411-9087>, e-mail: shemonayevakateryna@gmail.com

Strechen S.B., <https://orcid.org/0009-0008-5698-8560>, e-mail: doctstrechen@ukr.net

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

Ключові слова:

координаційні сполуки германію, токсичність, літій, магній, винна кислота.

Для кореспонденції:

Шемонаєва Катерина Федорівна
Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії;
пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082;
e-mail: shemonayevakateryna@gmail.com

© Шемонаєва К.Ф., Рожковський Я.В.,
Антоненко П.Б., Кирилюк А.О.,
Стречень С.Б., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Одним з найбільш перспективних шляхів створення нових потенційних лікарських засобів є поєднання іонів металів з біолігандами, що є похідними природних метаболітів, зокрема органічних кислот. Це може супроводжуватись збільшенням діапазону фармакологічних ефектів, виникненню взаємного потенціювання ефектів та зменшення їх токсичності. Саме таким чином раніше було синтезовано тартратогерманати магнію та літію – координаційні сполуки германію з винною кислотою та магнієм або літієм. У попередніх дослідженнях було встановлено седативну, анксиолітичну та антидепресивну дію цих сполук.

Мета роботи – вивчення токсикологічного профілю тартратогерманатів літію та магнію, який включає параметри токсичності для тварин та організму людини.

Матеріали та методи. Вивчення гострої токсичності біологічно активних речовин виконано на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г. Вивчали гостру токсичність за традиційними методами, визначали показники небезпеки гострого отруєння. Екстраполяцію отриманих параметрів на людину проводили з використанням констант біологічної активності.

Результати. Встановлено, що тартратогерманат магнію відноситься до практично нетоксичних речовин, клас V, $LD_{50}=2836,97\pm382,38$ мг/кг, а тартратогерманат літію – до малотоксичних сполук, клас IV, $LD_{50}=832,42\pm132,02$ мг/кг. Заміна магнію на літій привела до збільшення токсичності в 3,4 рази. Зони токсичної дії сполук мають широкий інтервал, що свідчить про безпечність при парентеральному застосуванні та відсутність небезпеки гострого отруєння. Дані варіабельності (функція кута нахилу 1,61 та 1,89) показують, що обидві сполуки не мають потенційної та реальної загрози виникнення смертельного отруєння, що відповідає параметрам абсолютної та гострої токсичності, сумарному показнику токсичності.

Аналіз результатів екстраполяції даних на людину показав, що сполуки є нешкідливими або мало шкідливими для людини, для тартратогерманату магнію $LD_{50}=446,71\pm60,21$ мг/кг, а тартратогерманату літію $LD_{50}=131,07\pm20,79$ мг/кг. Дані корелюють з показниками небезпеки гострого отруєння для людини. Терапевтичний індекс транквілізуючої дії (співвідношення з LD_{50}) – 80,0 та 79,96 свідчить про безпеку використання та низький ризик виникнення небажаних ефектів.

Висновки. Отримані дані токсикологічного профілю тартратогерманату магнію та тартратогерманату літію свідчать про нешкідливість або малу токсичність сполук та безпеку використання для щурів та людини. Перспективність сполук передбачає необхідність подальшого вивчення фармакологічних властивостей та хронічної токсичності.

Для цитування:

Шемонаєва К.Ф., Рожковський Я.В., Антоненко П.Б., Кирилюк А.О., Стречень С.Б. Токсикологічний профіль нових біологічно активних речовин – тарtratoгерманатів літію та магнію. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 4(55). С. 539–549. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-04>

Keywords:

germanium coordination compounds, toxicity, pharmacological properties, lithium, magnesium, tartaric acid.

For correspondence:

Shemonayeva Kateryna Fedorivna
Odesa National Medical University
of the Ministry of Healthcare of Ukraine,
Department of General and Clinical
Pharmacology and Pharmacognosy;
2 Valichovskyi lane, Odesa, Ukraine,
65082;
e-mail: shemonayevakaterina@gmail.com

© Shemonayeva K.F., Rozhkovskiy Ya.V.,
Antonenko P.B., Kiriluk A.O.,
Strechen S.B., 2025

ABSTRACT

Background. One of the most promising ways for development of new potential medical agents is to combine metal ions with bioligands that are derivatives of natural metabolites, in particular organic acids, which may be accompanied by an increase in the range of pharmacological effects, the occurrence of mutual potentiation of effects, and decreasing of their toxicity. This is a route how magnesium and lithium tartrate germanates – coordinated compounds of germanium with tartaric acid and magnesium and lithium, were previously synthesized. Previous studies have shown that these compounds have sedative, anxiolytic, and antidepressant effects.

Purpose – was to study of the toxicological profile of lithium and magnesium tartrate germanates, which includes toxicity parameters for animals and the human body.

Materials and Methods. The study of acute toxicity of biologically active substances (BAS) was performed on Wistar rats male weighing 180–220 g. Acute toxicity was studied using traditional methods, and the hazard indices of acute poisoning were determined as well. Extrapolation of the obtained parameters to humans was carried out using constants of biological activity.

Results. It was found that magnesium tartrate germanate belongs to almost non-toxic substances (class V) with $LD_{50}=2836.97\pm382.38$ mg/kg, while lithium tartrate germanate belongs to low-toxic compounds (class IV) with $LD_{50}=832.42\pm132.02$ mg/kg. Thus, replacing magnesium with lithium led to an increase in toxicity by 3.4 times. The toxic zones of the compounds have a wide range, which witnesses' safety in case of parenteral administration and the absence of the risk of acute poisoning. Variability data (slope function was 1.61 and 1.89) show that both compounds do not have a potential and real danger of fatal poisoning, which corresponds to the parameters of absolute and acute toxicity, the total toxicity index.

Analysis of the results of extrapolation of experimental data on humans showed that the compounds are non-toxic or minor toxicity for humans, for magnesium tartrate germanate $LD_{50}=446.71\pm60.21$ mg/kg, and for lithium tartrate germanate $LD_{50}=131.07\pm20.79$ mg/kg. The data correlate with the indicators of acute poisoning hazard for humans. The therapeutic index of tranquilizing action (relative to LD_{50}) was 80.0 and 79.96 that showed safety of usage and low risk of undesirable effects development.

Conclusions. The obtained data of the toxicological profile of magnesium tartrate germanate and lithium tartrate germanate showed non-toxicity or low toxicity of the compounds as well as safety of their usage for animals and humans. The promising characteristics of the compounds underlines the necessity of further study of pharmacological characteristics and chronic toxicity.

For citation:

Shemonayeva KF, Rozhkovskiy YaV, Antonenko PB, Kiriluk AO, Strechen SB. Toxicological profile of new biologically active substances – lithium and magnesium tartrategermanates. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(4(55)): 539–549. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-04>

ВСТУП

Фармакотерапія передбачає максимальну ефективність та відсутність небажаних ефектів лікарських засобів, тому постійно ведеться пошук нових ефективних та безпечних препаратів. Одним із напрямків пошуку є цілеспрямований хімічний синтез біологічно активних речовин (БАР), який базується на сучасних наукових дослідженнях (накопиченні даних про активність і можливу токсичність вихідних сполук, відкриттях ендогенних лігандів, нейромодуляторів, нових рецепторів тощо). Подальший синтез та скринінг БАР дозволяє у подальшому виявити сполуки-лідери, вивчити їх фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, гостру та хронічну токсичність. Особливу увагу приділяють обранню лігандів, які будуть

INTRODUCTION

Pharmacotherapy should show maximal effectiveness and the absence of undesirable effects in medicines, therefore, a persistent development of novel effective and safe drugs is provided. One of the promising direction of research is the targeted chemical synthesis of biologically active substances (BAS), which is based on modern scientific data (accumulation of data concerning the activity and putative toxicity of the initial compounds, revealing of endogenous ligands, neuromodulators, new receptors, etc.). Further synthesis and screening of BAS allows to identify leading compounds, their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, acute and chronic toxicity. Particular attention is paid to the choice of ligands that will be harmless and will affect

нешкідливими і будуть впливати на конкретну мішень і виявляти певну фармакологічну активність [1].

Досить часто для синтезу нових БАР як ліганди використовують природні речовини, що впливають на фізіологічні процеси в організмі людини, регулюють обмін речовин (мікро- та макроелементи, вітаміни, органічні кислоти). Особливу та досить важливу роль в забезпеченні нормального функціонування організму відіграють метали. Вони входять до складу ключових ферментів, взаємодіють з ендogenous лігандами (органічними кислотами, амінокислотами, поліпептидами) [2]. Багато дослідників вказують на те, що порушення балансу біометалів можуть спричинити патологічний процес та/або обтяжувати його перебіг. Шляхом вирішення проблеми є корекція метало-лігандного гомеостазу з використанням координаційних сполук металів з лігандами природного походження [2, 3]. Утворення комплексних сполук з біометалами приводить до збільшення діапазону та різноманітності фармакологічних ефектів, виникненню взаємного потенціювання ефектів та зменшення їх токсичності [4].

На таких принципах синтезовано цілу низку моно- та біметальних сполук з біолігандами, зокрема на основі германію та інших металів – магнію, олова, кобальту, літію, міді тощо та природних біолігандів, наприклад органічних кислот (винна, лимонна кислота). Вивчення фармакологічних властивостей дозволило зробити висновок, що такі БАР мають широкий спектр фармакологічних властивостей (нейротропні, антимікробні, противірусні, гепатопротекторні та ін.), які залежать від дози [2, 5, 6].

Попереднє експериментальне вивчення фармакологічних властивостей тартратогерманатів магнію та літію (координаційної сполуки германію з винною кислотою та магнієм та координаційної сполуки германію з винною кислотою та літієм) показало, що обидві БАР у дозах $1/80 \text{ LD}_{50}$ переважно чинили гальмівний вплив на центральну нервову систему, виявляли седативну та анксиолітичну дію, а тартратогерманат магнію дозою $1/135 \text{ LD}_{50}$ додатково проявляв антидепресивну дію [7]. Зважаючи на отримані дані про нейротропну активність нових сполук, виникла необхідність наступного вивчення гострої токсичності сполук.

Мета роботи – вивчення токсикологічного профілю тартратогерманатів літію та магнію, який включає параметри токсичності та безпеки гострого отруєння для організму людини, визначення терапевтичного індексу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне вивчення гострої токсичності БАР виконано на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г традиційними методами [8]. Тваринам експериментальної групи вводили БАР у різних дозах; тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин хлориду натрію в аналогічних об'ємах. Загалом для дослідження було залучено 120 щурів-самців. На першому етапі виявляли інтервали доз, що не викликали загибелі тварин та діапазон доз, в яких знаходиться LD_{100} («пристрілочна серія»). На 2-му етапі (в основній серії) тварини були розподілені на окремі групи ($n=6$). БАР вводилися внутрішньоочеревино (в/о) у вигляді 1%, 5% і 10 %

a specific target and exhibit a certain pharmacological activity [1].

Quite often, the natural substances that affect physiological processes in the human body and regulate metabolism (micro- and macroelements, vitamins, organic acids) are used as potential ligands for the synthesis of new BAS. Metals play a special and very important role in ensuring the normal functioning of the body. They are the essential part of key enzymes, could interact with endogenous ligands (organic acids, amino acids, polypeptides) [2]. Many researchers point out that disturbance of biometals balance can cause a pathological process and/or aggravate its course. The way to solve the problem is to correct metal–ligand homeostasis using coordinated compounds of metals with ligands of natural origin. [2, 3]. The formation of complex compounds with biometals leads to an increase in the range and diversity of pharmacological effects, the appearance of mutual potentiation of effects and a decrease in their toxicity. [4].

Based on such principles, a certain number of mono- and bimetallic compounds with bioligands have been synthesized, in particular based on germanium and other metals – magnesium, tin, cobalt, lithium, copper, etc., with natural bioligands, such as organic acids (tartaric, citric acid). The study of pharmacological properties allowed us to conclude that such BAS have a wide range of dose-dependent pharmacological properties (neurotropic, antimicrobial, antiviral, hepatoprotective, etc.) [2, 5, 6].

Apreliminary experimental study of the pharmacological properties of magnesium and lithium tartrate germanates (coordinated compound of germanium with tartaric acid and magnesium; coordinated compound of germanium with tartaric acid and lithium) revealed that both BAS at doses of $1/80 \text{ LD}_{50}$ mainly inhibit central nervous system with sedative and anxiolytic effects, and magnesium tartrate germanate at a dose of $1/135 \text{ LD}_{50}$ additionally caused an antidepressant effect [7]. Considering previously obtained data of the neurotropic activity of new compounds, there was a necessity for further study of the acute toxicity of the compounds.

Objective – was study of the toxicological profile of lithium and magnesium tartrate germanates, which includes parameters of toxicity and danger of acute poisoning for the human body, determination of the therapeutic index.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Experimental study of acute toxicity of BAS was performed on male Wistar rats weighing 180–220 g using traditional methods [8]. Experimental animals were administered BAS in different doses; control animals were administered isotonic solution of sodium chloride in similar volume.

Totally 120 male rats were involved in the research. At the first stage, the dose range that did not cause the death of the animals as well as dose range in which the LD_{100} was found («preliminary series»). At the second stage (in the main series), the animals were divided into separate groups ($n=6$). BAS were administered

водних розчинів (вода для ін'єкцій (ЗАТ «Дарниця», Україна). Зважаючи на необхідність введення великого об'єму рідини (до 5-6 мл), сполуки вводились в декілька прийомів для досягнення необхідної дози. Контрольним групам тварин вводили 0,9 % розчин хлориду натрію (ЗАТ «Дарниця», Україна). За тваринами спостерігали 2 тижні (1-й день після введення тварини безперервно) після введення розчину.

Спостерігали за загальним станом тварин, особливостями поведінки, характером рухової активності, виникненням судом та їх характером, координацією рухів, характером дихання, зовнішнім виглядом волоссяного і шкірного покриву, зміною забарвлення слизових оболонок, положенням хвоста, наявністю, кількістю і консистенцією фекальних мас, частотою сечовипускання і забарвлення сечі та інші показники, які можуть бути використані для виявлення токсичного ефекту [8]. Фіксували наявність та виразність токсичної дії, виживаність тварин та час настання летального наслідку. Токсичний ефект встановлювали за змінами загального стану і поведінки тварин, LD_{50} – за виживаністю та термінами настання летальних результатів. Обраховували LD_{50} за методом найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності за допомогою програми «BioStat-2008 v 5.01»; також розраховували показники LD_{10} , LD_{16} , LD_{84} , LD_{100} [8-10]. Клас токсичності визначали згідно з отриманими результатами відповідно до класифікації речовин за токсичністю [8].

Для детальної токсиметричної оцінки визначали показники небезпеки: величину, зворотно середньо смертельній дозі (абсолютна токсичність) – $1/LD_{50}$, діапазон смертельних доз (зона гострої токсичності) – LD_{84}/LD_{16} , функцію кута нахилу (варіабельність смертельних доз), сумарний показник токсичності – $(1/(LD_{50} \cdot S))$, S – кут нахилу (варіабельність смертельних доз) за формулою: $S = (LD_{84}/LD_{50} + LD_{50}/LD_{16}) : 2$.

Екстраполяцію отриманих параметрів на людину проводили загальновідомим методом з використанням констант біологічної активності та сучасними уявленнями [11–16]. Статистичну обробку при порівнянні експериментальних даних робили на основі однофакторного дисперсійного аналізу, критеріїв Стюдента, Ньюмена–Кейлса.

РЕЗУЛЬТАТИ

Тартратогерманат магнію та тартратогерманат літію вводили одноразово в/о у вигляді 10 % водного розчину в широкому діапазоні доз від 1000 до 3000 мг/кг (фаза попереднього визначення діапазону доз), потім більш вузькому, з інтервалом 100, 50 мг/кг тощо («уточнювальна фаза»). На основі результатів отриманих даних експерименту загибелі щурів залежно від введеної дози була побудована крива летальності.

У фазі попереднього визначення діапазону доз визначення гострої токсичності БАР спостерігали за особливостями зовнішнього вигляду та поведінки тварин під впливом цих сполук. Виявлено, що при в/о введенні збудження наступало швидко (через 2–4 хв), тривало 10–12 хв та характеризувалося підвищенням активності, тварини підіймалися на задніх лапках, відмічався грумінг (догляд за хутром, підтримання чистоти тіла тварини, особливо голови та верхньої

intraperitoneally (i.v.) in the form of 1%, 5% and 10% aqueous solutions (water for injection (ZAT Darnytsia, Ukraine). Control groups of animals were administered 0.9% solution of sodium chloride (ZAT «Darnytsia», Ukraine). The animals were observed for 2 weeks (1st day after the animal was injected continuously) after the injection of the studied solution.

The general condition of the animals, their behavior, motor activity, occurrence of seizures and their characteristics, coordination of movements, breathing, hair and skin abnormalities, change in color of mucous membranes, position of the tail, presence, quantity and consistency of fecal masses, frequency of urination, urine color as well as other indices were observed [8]. The presence and severity of toxic effects, animal survival and time of lethal outcome were recorded. The toxic effect was determined by changes in the general condition and behavior of animals, LD_{50} , survival and time of lethal outcome. LD_{50} was calculated by the least squares method for probit analysis of lethality curves using the program «BioStat-2008 v 5.01»; LD_{10} , LD_{16} , LD_{84} , LD_{100} indexes were also calculated [8–10]. The toxicity class was determined according to the results obtained in accordance with the classification of substances by toxicity [8].

For detailed toxicometric assessment, following hazard indices were determined: the magnitude, the inverted average lethal dose (absolute toxicity) – $1/LD_{50}$, the range of lethal doses (acute toxicity zone) – LD_{84}/LD_{16} , the slope angle function (variability of lethal doses), the total toxicity indicator – $(1/(LD_{50} \cdot S))$, S – slope angle (variability of lethal doses) according to the formula: $S = (LD_{84}/LD_{50} + LD_{50}/LD_{16}) : 2$.

Extrapolation of the obtained parameters to humans was carried out by a well-known method using biological activity constants and modern concepts [11–16]. Statistical conclusions when comparing experimental data were made on the basis of one-way analysis of variance, Student's and Newman–Keuls criteria.

RESULTS

Magnesium tartrate germanate and lithium tartrate germanate were administered one time intraperitoneally (i.p.) as a 10% aqueous solution in a wide dose range from 1000 to 3000 mg/kg («preliminary» phase), then in a narrower range, with an interval of 100, 50 mg/kg, etc. («clarification phase»). Based on the results of the relationship of experimental data of the rats' mortality and administered dose, a lethality curve was constructed.

At the «preliminary phase» of determining the acute toxicity of BAS, the outward appearance and behavior of animals under the impact of these compounds were observed. It was found that with intravenous administration, the excitation occurred quickly (after 2–4 min), it lasted 10–12 min and was characterized by increased activity, the animals rose up on their legs, and grooming was noted (care for the fur, maintaining the cleanliness of the animal's body, especially the head

частини тулуба). У тварин частішало дихання, вони метушилися, рухи ставали менш координованими. Встановлено, що наступна фаза після збільшення введеної дози характеризувалася слабкістю, сонливістю, відсутністю реакції на зовнішні подразники, спостерігався тремор, подальше збільшення дози призводило до летального наслідку. Встановлено, що після введення тарtratoгерманату літію поведінка тварин з самого початку характеризувалася пригніченням функції центральної нервової системи (ЦНС). Залежно від уведеної дози спочатку сповільнювалася рухова активність, спостерігалася загальмованість, потім виникали судоми, збільшення дози призводило до летального наслідку.

Після фази попереднього визначення діапазону доз БАР вводили в/о дозами, які дозволили визначити значення LD_{50} та визначали гостру токсичність. Для цього реєстрували залежність виживання щурів від уведених доз БАР, потім дані вводили до програми «BioStat-2008 v 5.01», з допомогою якої обчислювались показники токсичності (наведені в таблиці 1).

and upper body). The animals' breathing became more frequent, they became restless, their movements became disordinated. It was found that, after increasing of the administered dose the next phase appeared that was characterized by weakness, drowsiness, lack of reaction to external stimuli, and tremors; further increase in the dose led to a lethal outcome. It was found that after the administration of lithium tartrate germanate, the behavior of animals was characterized by suppression of the central nervous system (CNS) function from the beginning. Depending on the administered dose, motor activity was initially slowed down, inhibition was observed, then convulsions occurred, and an increase in the dose led to a lethal outcome.

After the «preliminary phase», BAS were administered i.p. in doses, which allows determining the LD_{50} values and acute toxicity. For this purpose, the dependence of rat survival on the administered doses of BAS was recorded, and then the data was entered into the program «BioStat-2008 v 5.01», which was used to calculate toxicity indicators (table 1).

Таблиця 1. Гостра токсичність тарtratoгерманатами магнію та тарtratoгерманату літію після внутрішньоочеревинного введення щурам (показники LD в мг/кг)

Table 1. Acute toxicity of magnesium tartrate germanate and lithium tartrate germanate after intraperitoneal administration in rats (LD indexes, mg/kg)

Показник токсичності мг/кг ваги щурів Toxicity indexes, mg/kg of rats body weight	Тарtratoгерманат магнію Magnesium tartrate germanate	Тарtratoгерманат літію Lithium tartrate germanate
LD_{50}	2 836,97	832,42
Стандартна похибка LD_{50} / Standard error LD_{50}	382,38	132,02
Нижня межа LD_{50} (LD_{50} LCL) Lower range LD_{50} (LD_{50} LCL)	2 039,34	559,31
Верхня межа LD_{50} (LD_{50} UCL) Upper LD_{50} (LD_{50} UCL)	3 634,59	1 105,52
LD_{10}	1 248,85	246,24
LD_{16}	1 597,93	375,09
LD_{84}	4 076,00	1 289,75
LD_{100}	4 695,52	1 518,41
Рівень значущості / Significance level	0,05	0,05

Високі показники LD_{50} свідчать про низьку токсичність сполук, що досліджувались. Аналіз отриманих даних вивчення гострої токсичності БАР показав, що тарtratoгерманат магнію (ТГМ), згідно з класифікацією БАР за токсичністю [7], відноситься до практично нетоксичних речовин, клас V (1001–3000 мг/кг), $LD_{50}=2836,97\pm382,38$ мг/кг для щурів, а тарtratoгерманат літію (ТГЛ) – до малотоксичних сполук, клас IV (101–1000 мг/кг) $LD_{50}=832,42\pm132,02$ мг/кг.

Порівняння отриманих параметрів гострої токсичності БАР в умовах токсикологічного експерименту виявило значну різницю між величинами середньосмертельних доз для обох сполук. При порівнянні параметрів БАР виявилось, що середньосмертельна доза ТГМ в 3,4 разу більша в порівнянні з таким показником ТГЛ, а смертельна – в 3,1 разу.

Встановлено, що зони токсичної дії БАР мають широкий інтервал, що свідчить про безпечність при парентеральному застосуванні та відсутність небезпеки гострого отруєння. При цьому заміна в координаційній сполуці магнію на літій призвела до збільшення токсичності.

High level of LD_{50} revealed low toxicity of the studied compounds. Analysis of the obtained data concerning the study of acute toxicity of BAS showed that magnesium tartrate germanate (MTG), according to the BAS classification according to the toxicity [8], belongs to almost non-toxic compounds (class V) (1001–3000 mg/kg), $LD_{50}=2836,97\pm382,38$ mg/kg for rats. In the same time, lithium tartrate germanate (LTG) belongs to compounds with minor toxicity (class IV) (101–1000 mg/kg) $LD_{50}=832,42\pm132,02$ mg/kg.

Comparison of the obtained parameters of acute toxicity of BAS under the conditions of toxicological experiment revealed a significant difference between the values of the median lethal doses (LD_{50}) for both compounds. When comparing the parameters of BAS, it turned out that the median lethal dose (LD_{50}) of MTG is 3.4 times higher than the same index of LTG, and the lethal dose (LD_{100}) is 3.1 times higher.

It was found that the toxic zones of BAS have a wide range, which indicates safety in parenteral administration and the absence of the danger of acute poisoning. At the same time, the replacement of magnesium in the

Більшість дослідників вважає, що визначення середньосмертельних доз недостатньо для оцінки небезпеки ксенобіотиків. Виникає необхідність розраховувати параметри, що дозволяють всебічно характеризувати ступінь небезпеки для експериментальних тварин та загрози виникнення отруєння БАР. Розраховані дані наведено в таблиці 2.

coordination compound with lithium led to an increase in toxicity.

Most researchers believe that determining the median lethal dose (LD_{50}) is not enough to assess the danger of xenobiotics. There is a necessity to calculate indexes that allow comprehensively characterizing the degree of potential hazard to experimental animals and the risk of poisoning by BAS. The calculated data are given in the table 2.

Таблиця 2. Параметри, що характеризують ступінь потенційної та реальної небезпеки гострого смертельного отруєння тартратогерманатами літію та магнію для щурів після внутрішньоочеревинного введення

Table 2. Indexes characterizing the degree of potential and actual danger of acute lethal poisoning by lithium and magnesium tartrate germanates for rats after intraperitoneal administration

Показник Indexes	Тартратогерманат магнію Magnesium tartrate germanate	Тартратогерманат літію Lithium tartrate germanate
Абсолютна токсичність ($1/LD_{50}$) Absolute toxicity ($1/LD_{50}$)	$3,5 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$
Зона гострої токсичності (LD_{84}/LD_{16}) Zone of acute toxicity (LD_{84}/LD_{16})	2,55	3,44
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S) $S = (LD_{84}/LD_{50} + LD_{50}/LD_{16}) : 2$ Function of the slope angle (variability of lethal doses, S) $S = (LD_{84}/LD_{50} + LD_{50}/LD_{16}) : 2$	1,61	1,89
Сумарний показник токсичності ($1/(LD_{50} \cdot S)$) Total toxicity score ($1/(LD_{50} \cdot S)$)	$2,2 \cdot 10^{-4}$	$6,3 \cdot 10^{-4}$
Рівень значущості Significance level	0,05	0,05

З'ясовано, що отримані дані варіабельності (функція кута нахилу 1,61 та 1,89), свідчать про те, що обидві БАР не мають потенційної та реальної загрози виникнення смертельного отруєння. Цим показникам відповідають параметри абсолютної та гострої токсичності, сумарний показник токсичності.

Виявлено, що абсолютна токсичність ТГМ майже в 3 рази менша в порівнянні з ТГЛ, що корелює з показниками сумарної токсичності.

Кінцевим та основним результатом вивчення токсикологічного профілю БАР є показники безпечності для людини. Міжвидовий перерахунок експериментальних показників токсичності тварин для людини є досить складним, вираховування доз проводиться за допомогою математичних формул. Такий підхід враховує відмінності в площі поверхні тіла та маси тіла тварин при екстраполяції доз БАР між видами, видову опірність та константи біологічної активності для людей та експериментальних тварин. Отримані розрахункові дані гострої токсичності БАР для людини наведено в таблиці 3.

It was found that the obtained variability data (function of slope angle 1.61 and 1.89) demonstrate that both BAS do not have a potential and real risk of fatal poisoning. These indexes correspond to the parameters of absolute and acute toxicity as well as the total toxicity index. Additionally, the absolute toxicity of MTG is almost 3 times lower than that of LTG, which correlates with the indicators of total toxicity.

The final and main result of studying the toxicological profile of BAS is the safety indicators for humans. Interspecies conversion of experimental animal toxicity indices for humans is quite complex, and the calculation of doses is carried out using mathematical formulas. This approach takes into account differences in body surface area and animal weight when extrapolating BAS doses between species as well as species resistance and biological activity constants for humans and experimental animals. The obtained calculated data concerning acute BAS toxicity for humans are given in Table 3.

Таблиця 3. Параметри гострої токсичності тартратогерманатів літію та магнію для людини, одержаних методом екстраполяції експериментальних даних (показники LD в мг/кг)

Table 3. Acute toxicity parameters of lithium and magnesium tartrate germanates for humans, obtained by extrapolation of experimental data (LD indices, mg/kg)

Показник токсичності Indexes of toxicity	Тартратогерманат магнію Magnesium tartrate germanate	Тартратогерманат літію Lithium tartrate germanate
LD_{50}	446,71	131,07
Стандартна похибка LD_{50} / Standard error LD_{50}	60,21	20,79
Нижня межа LD_{50} (LD_{50} LCL) / Lower limit of LD_{50} (LD_{50} LCL)	321,11	88,07
Верхня межа LD_{50} (LD_{50} UCL) / Upper limit of LD_{50} (LD_{50} UCL)	572,30	174,07
LD_{10}	196,64	38,77
LD_{16}	251,61	59,06
LD_{84}	641,80	203,08
LD_{100}	739,35	239,09
Рівень значущості / Significance	0,05	0,05

Отримані розрахунки токсичності для людини дозволяють зробити висновок, що БАР є мало токсичними для людини. Розраховані дані корелюють з параметрами токсичного профілю для щурів та не мають принципових відмінностей, що свідчить про високий ступінь вірогідності показників. З'ясовано, що ТГМ має більш безпечний токсикологічний профіль в порівнянні з ТГЛ, оскільки показник середньосмертельної дози відрізняється майже в три рази.

Далі в роботі було розраховано параметри, які характеризують ступінь потенційної та реальної небезпеки гострого смертельного отруєння тартратогерманатами літію та магнію для людини. Параметри абсолютної токсичності, зони гострої токсичності, варіабельності смертельних доз та сумарний показник токсичності наведено в таблиці 4.

The obtained calculations of toxicity for humans allows to conclude that BAS have low toxicity for humans. The calculated data correlate with the parameters of the toxic profile for rats and do not have fundamental differences, which indicates a high degree of reliability of the indicators. It was revealed that MTG has a safer toxicological profile compared to LTG, since the median lethal dose (LD_{50}) differs by almost three times.

Further in the work the indices, which characterize the degree of potential and real risk of acute lethal poisoning by lithium and magnesium tartrate germanates for humans were calculated. The parameters of absolute toxicity, acute toxicity range, variability of lethal doses and total toxicity index are given in the table 4.

Таблиця 4. Параметри, які характеризують ступінь потенційної та реальної небезпеки гострого смертельного отруєння тартратогерманатами літію та магнію для людини (показники LD в мг/кг)
Table 4. Indices characterizing the degree of potential and real risk of acute fatal poisoning of lithium and magnesium tartrate germanates for humans (LD values in mg/kg)

Показник Indexes	Тартратогерманат магнію Magnesium tartrate germanate	Тартратогерманат літію Lithium tartrate germanate
Абсолютна токсичність ($1/LD_{50}$) Absolute toxicity ($1/LD_{50}$)	$2,2 \cdot 10^{-3}$	$7,6 \cdot 10^{-3}$
Зона гострої токсичності (LD_{84}/LD_{16}) Zone of acute toxicity (LD_{84}/LD_{16})	2,55	3,44
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S) Function of the slope angle (variability of lethal doses, S)	1,61	1,89
Сумарний показник токсичності Total toxicity score	$1,4 \cdot 10^{-3}$	$4,0 \cdot 10^{-3}$
Рівень значущості Significance level	0,008	0,008

Встановлено, що розрахований показник абсолютної токсичності для ТГМ значно нижчий в порівнянні з ТГЛ (приблизно в 3 рази) та корелює з значеннями діапазону смертельних доз, сумарного та інтегрального показників токсичності. Отримані розрахункові параметри токсикологічного профілю для людини свідчать, що обидві БАР є малотоксичними для людини та не являють істотної загрози розвитку отруєння.

It was revealed that the calculated absolute toxicity index for MTG is significantly lower comparatively to LTG (approximately in 3 times) and correlates with the values of the lethal dose range, total and integral toxicity indices. The calculated parameters of the toxicological profile for humans indicate that both BAS are of low toxicity to humans and do not pose a significant risk of poisoning.

ОБГОВОРЕННЯ

Для БАР (потенційних лікарських засобів) дуже важливим показником є співвідношення між дозою виявленої токсичної дії та дозою, що викликає терапевтичну дію. Цей показник має назву «терапевтичний індекс ТІ» (індекс Brock та Schnesder), це відношення середньої летальної дози до середньої терапевтичної: $TI = LD_{50}/ED_{50}$, де LD_{50} – летальна доза, яка викликає загибель 50% тварин, ED_{50} – ефективна доза, яка викликає фармакологічний ефект у 50% тварин. Високий ТІ говорить про високу безпеку БАР при використанні. Виявлення ТІ як можна раніше – найважливіше завдання, по суті це відношення між ефективністю та безпекою [15].

Для визначення терапевтичного індексу використовували значення ED_{50} транквілізуючої дії, визначеного попередніми дослідженнями [6]. Встановлено, що обидві сполуки виявляли різну силу транквілізуючої дії. Розрахунки терапевтичного індексу для БАР надано в таблиці 5.

DISCUSSION

For BAS as potential medical agents, the ratio between the dose of the detected toxic effect and the dose that causes a therapeutic effect is a very important indicator. This indicator is called the «therapeutic index, TI» (Bhosk and Schnesder index). It is the ratio of the median lethal dose to the median therapeutic (effective) dose: $TI = LD_{50}/ED_{50}$, where LD_{50} is the lethal dose that causes the death of 50% of animals, ED_{50} is the effective dose that causes a needed pharmacological effect in 50% of animals. A high TI witnesses a high safety of the BAS. Detecting of TI as early as possible is the most important task that can reflect a relationship between effectiveness and safety [15].

To determine the therapeutic index, the ED_{50} index of the tranquilizing effect studied previously has been used [6]. It was found that both compounds exhibited different strengths of tranquilizing effect. Calculations of the therapeutic index for BAS are given in Table 5.

Таблиця 5. Розрахункові дані терапевтичного індексу транквілізуючої дії тартратогерманату магнію та тартратогерманату літію після внутрішньоочеревинного введення щурам (показники в мг/кг)
Table 5. Calculated therapeutic index for the tranquilizing effect of magnesium tartrate germanate and lithium tartrate germanate after intraperitoneal administration in rats (mg/kg)

БАР BAS	ED ₅₀	LD ₅₀	TI
ТГМ MTG	35,46±4,78	2836,97±382,38	80,0
ТГЛ LTG	10,41±1,65	832,42±132,02	79,96

Виявлено високі показники терапевтичного індексу для обох БАР, що свідчить про їх безпечність при використанні в якості транквілізуючих сполук. ТІ одного й того ж БАР може змінюватися залежно від тієї дози, в якій він виявляє певну фармакологічну дію. БАР з вузьким терапевтичним діапазоном (невеликою різницею між токсичною і терапевтичною дозами) мають високий ризик виникнення токсичної дії та вимагають моніторингу доз та їх корекції. Встановлено, що вираховані ТІ для досліджених БАР (80,0 та 79,96) свідчать про достатньо широкий діапазон безпеки БАР, низький рівень ризику виникнення побічних ефектів.

ВИСНОВКИ

Тартратогерманат магнію відноситься до практично нетоксичних речовин (клас V) (LD₅₀=2836,97±382,38 мг/кг ваги щурів), а тартратогерманат літію – до малотоксичних сполук (клас IV) (LD₅₀=832,42±132,02 мг/кг). Заміна в структурі БАР магнію на літій призвела до збільшення показника токсичності в 3,4 разу.

Екстраполяція отриманих даних на людину показала, що БАР є мало токсичними для людини: LD₅₀=446.71±382.38 мг/кг для тартратогерманату магнію і LD₅₀=131.07±382.38 мг/кг для тартратогерманату літію.

Показники терапевтичного індексу щодо транквілізуючої дії свідчать про достатньо широкий терапевтичний діапазон обох БАР (терапевтичний індекс близько 80) і низький рівень ризику виникнення побічних ефектів.

Отримані дані токсикологічного профілю свідчать про перспективність та необхідність подальшого вивчення хронічної токсичності, кумулятивних властивостей та фармакодинаміки нових БАР.

CONCLUSIONS

Magnesium tartrate germanate belongs to almost non-toxic substances (class V) (LD₅₀=2836.97±382.38 mg/kg), and lithium tartrate germanate belongs to low-toxic compounds (class IV) (LD₅₀=832.42±132.02 mg/kg). Substitution of magnesium by lithium in the structure of BAS led to an increase in toxicity by 3.4 times.

Extrapolation of the obtained data on humans revealed that the studied BAS has low toxicity: LD₅₀=446.71±382.38 mg/kg for magnesium tartrate germanate and LD₅₀=131.07±382.38 mg/kg for lithium tartrate germanate.

Therapeutic index concerning tranquilizing action revealed a sufficiently wide therapeutic range of both BAS (therapeutic index of about 80) and a low risk of side effects.

The obtained toxicological profile data indicate the prospects and necessity of further study of chronic toxicity, cumulative properties and pharmacodynamics of new BAS.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Mullard A. Mini-organs attract big pharma. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023. V. 22, № 3. P. 175–176. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00030-y>
- Seifullina I., Martsinko E., Afanasenko E. Biocoordination compounds of germanium (IV): formation of supramolecular salts with tartratogermanate anions. In: *Selected Topics in Germanium*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2022. P. 93–125. URL: <https://www.scopus.com/pages/publications/85140678255>
- Jomova K., Makova M., Alomar S.Y., Alwasel S.H., Nepovimova E., Kuca K. et al. Essential metals in health and disease. *Chemico-Biological Interactions*. 2022. V. 367. Article 110173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>
- Afanasenko E., Seifullina I., Martsinko E., Dyakonenko V., Shishkina S., Gudzenko O. et al. Supramolecular organization and enzyme-effector properties of double coordination salts with malatostannate/germanate(IV) anions and Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) 1,10-phenanthroline cations. *Journal of Molecular Structure*. 2023. № 1271. Article 133996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133996>

REFERENCES

- Mullard A. Mini-organs attract big pharma. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023;22(3):175–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00030-y>
- Seifullina I, Martsinko E, Afanasenko E. Biocoordination compounds of germanium (IV): formation of supramolecular salts with tartratogermanate anions. In: *Selected Topics in Germanium*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2022. P. 93–125. URL: <https://www.scopus.com/pages/publications/85140678255>
- Jomova K, Makova M, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Essential metals in health and disease. *Chemico-Biological Interactions*. 2022;367:110173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>
- Afanasenko E, Seifullina I, Martsinko E, Dyakonenko V, Shishkina S, Gudzenko O, et al. Supramolecular organization and enzyme-effector properties of double coordination salts with malatostannate/germanate(IV) anions and Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) 1,10-phenanthroline cations. *Journal of Molecular Structure*. 2023;1271:133996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133996>

5. Yang X., Yuan D., Hou J., Sedgwick A.C., Xu S., James T.D. et al. Organic/inorganic supramolecular nano-systems based on host/guest interactions. *Coordination Chemistry Reviews*. 2021. № 428. Article 213609. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213609>
6. Shemonayeva K.F., Matiushkina M.V., Vastyanov R.S., Nikogosian L.R., Antonenko P.B., Badiuk N.S. (Mg, Co) bis(citrato) germanates antidepressive properties. *Pharmacology OnLine*. 2021. № 3. P. 1004–1009. URL: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A110_Shemonayeva.pdf
7. Матюшкіна М.В., Шемонаєва К.Ф., Сейфулліна І.І., Марцинюк О.Е., Олійник Н.М., Бербек В.Л. та ін. Вивчення впливу (Mg, Co) бис(цитрато)германатів на морфологічні зміни печінки. *Одеський медичний журнал*. 2022. № 1–2. С. 9–13. DOI: <https://doi.org/10.54229/2226-2008-2022-1-2-1>
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2002. 527 с.
9. Delporte M., Molenberghs G., Fieuws S., Verbeke G. A joint normal-ordinal (probit) model for ordinal and continuous longitudinal data. *Biostatistics*. 2025. V. 26, № 1. Article kxae014. DOI: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxae014>
10. Mamyrbayev A., Bermagambetova S., Baytenov K., Komekbay Zh., Sakebayeva L., Satybaldiyeva U. et al. Experimental investigations of assessment of acute toxicity of drilling mud. *Toxics*. 2024. V. 12. Article 700. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics12100700>
11. Raimondo S., Lilavois C., Nelson S.A. Uncertainty analysis and updated user guidance for interspecies correlation estimation models and low toxicity compounds. *Integrated Environmental Assessment and Management*. 2024. V. 20, № 5. P. 1554–1565. DOI: <https://doi.org/10.1002/ieam.4884>
12. Kaplan B.L.F., Hoberman A.M., Slikker W. Jr, Smith M.A., Corsini E., Knudsen T.B. et al. Protecting human and animal health: the road from animal models to new approach methods. *Pharmacological Reviews*. 2024. V. 76, № 2. P. 251–266. DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.000967>
13. Verma N., Singh S., Gupta A., Srivastava A.K. Acute and sub-acute toxicity assessment of methanolic extract from *Clerodendrum infortunatum* flowers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2025. V. 161. Article 105854. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2025.105854>
14. Nair A.B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2016. V. 7, № 2. P. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
15. Jacob S., Nair A.B., Morsy M.A. Dose conversion between animals and humans: a practical solution. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2022. V. 56, № 3. P. 600–607. DOI: <https://doi.org/10.5530/ijper.56.3.108>
16. Zou P. Interspecies normalization of dose-response relationship for adeno-associated virus-mediated haemophilia gene therapy – application to human dose prediction. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023. V. 89, № 4. Article 15597. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.15597>
5. Yang X, Yuan D, Hou J, Sedgwick AC, Xu S, James TD, et al. Organic/inorganic supramolecular nano-systems based on host/guest interactions. *Coordination Chemistry Reviews*. 2021;428:213609. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213609>
6. Shemonayeva KF, Matiushkina MV, Vastyanov RS, Nikogosian LR, Antonenko PB, Badiuk NS. (Mg, Co) bis(citrato) germanates antidepressive properties. *Pharmacology OnLine*. 2021;(3):1004–9. URL: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A110_Shemonayeva.pdf
7. Matiushkina MV, Shemonayeva KF, Seifullina IY, Martsynko OE, Oliynyk NM, Berbek VL, et al. Study of the effect of (Mg, Co) bis(citrato)germanates on morphological changes of the liver. *Odesa Medical Journal*. 2022;(1–2):9–13. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.54229/2226-2008-2022-1-2-1>
8. Preclinical studies of medicinal products: methodological guidelines. Stefanov OV, editor. Kyiv: Avicenna; 2002. 527 p. (in Ukrainian).
9. Delporte M, Molenberghs G, Fieuws S, Verbeke G. A joint normal-ordinal (probit) model for ordinal and continuous longitudinal data. *Biostatistics*. 2025;26(1):kxae014. DOI: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxae014>
10. Mamyrbayev A, Bermagambetova S, Baytenov K, Komekbay Zh, Sakebayeva L, Satybaldiyeva U, et al. Experimental investigations of assessment of acute toxicity of drilling mud. *Toxics*. 2024;12:700. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics12100700>
11. Raimondo S, Lilavois C, Nelson SA. Uncertainty analysis and updated user guidance for interspecies correlation estimation models and low toxicity compounds. *Integrated Environmental Assessment and Management*. 2024;20(5):1554–65. DOI: <https://doi.org/10.1002/ieam.4884>
12. Kaplan BLF, Hoberman AM, Slikker W Jr, Smith MA, Corsini E, Knudsen TB, et al. Protecting human and animal health: the road from animal models to new approach methods. *Pharmacological Reviews*. 2024;76(2):251–66. DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.000967>
13. Verma N, Singh S, Gupta A, Srivastava AK. Acute and sub-acute toxicity assessment of methanolic extract from *Clerodendrum infortunatum* flowers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2025;161:105854. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2025.105854>
14. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2016;7(2):27–31. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
15. Jacob S, Nair AB, Morsy MA. Dose conversion between animals and humans: a practical solution. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2022;56(3):600–7. DOI: <https://doi.org/10.5530/ijper.56.3.108>
16. Zou P. Interspecies normalization of dose-response relationship for adeno-associated virus-mediated haemophilia gene therapy – application to human dose prediction. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;89(4):15597. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.15597>

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані токсикологічного профілю свідчать про перспективність та необхідність подальшого вивчення хронічної токсичності, кумулятивних властивостей та фармакодинаміки нових БАР.

Конфлікт інтересів

Автори не мають конфлікту інтересів, про який слід заявити.

Дотримання етичних норм

Експерименти проводили на тваринах з віварію Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, утримання яких відповідало принципам Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах. Всі дослідження проводились відповідно до Вимог належної лабораторної практики «GLP»), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших

Prospects for further research

The obtained toxicological profile data indicate the prospects and necessity of further study of chronic toxicity, cumulative properties and pharmacodynamics of new BAS.

Conflict of interest

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

Ethics statement

Experiments were conducted on animals from the vivarium of Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, whose maintenance was in accordance with the principles of the European Union Directive 2010/10/63 EU on experiments on animals. All 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

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 МОЗ 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.). Методи знеболення та позбавлення життя тварин узгоджуються з «Правилами виконання робіт із використанням експериментальних тварин», затвердженими МОЗ України. Керувалися також методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України [8].

scientific purposes approved on March 18, 1986, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, Order of the Ministry of Health of Ukraine of 14 December 2009 No. 944 «On approval of the Procedure for conducting preclinical studies of medicinal agents and evaluation of results for preclinical studies of medical agents», Law of Ukraine dated February 21, 2006 No. 3447-IV «On the Protection of Animals from Cruelty», etc.). Methods of anesthesia and deprivation of life of animals are consistent with the «Rules for the Performance of Work Using Experimental Animals», approved by the Ministry of Health of Ukraine. We were also guided by the methodological recommendations of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine [8].

Використання штучного інтелекту

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

Use of Generative Artificial Intelligence

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

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що 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.

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously certify that the work uses the results of their own experimental research, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include generalized indicators, laboratory results, experimental 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 ethical norms and legal restrictions.

Інформація про фінансування

Дослідження проводилося з ініціативи авторів і не фінансувалося жодним джерелом.

Funding information

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

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Шемонаєва Катерина Федорівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082; e-mail: shemonayevakateryna@gmail.com; моб.: +38 (050) 416-64-62

Внесок автора: формулювання мети роботи, концепція та дизайн дослідження, керування збором даних, складання плану дослідження.

Рожковський Ярослав Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Shemonayeva Kateryna Fedorivna – Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associative Professor of Department of General and Clinical Pharmacology and Pharmacognosy of the Odesa National Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine; 2 Valichovskyi lane, Odesa, Ukraine, 65082; e-mail: shemonayevakateryna@gmail.com; mob.: +38 (050) 416-64-62

Author's contribution: formulation of the work objective, concept and research design, management of data collection, composing of research plan.

Rozhkovskiy Yaroslav Volodymyrovych – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology and Pharmacognosy of the Odesa

національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України;
пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082;
e-mail: yarro@ukr.net
моб.: +38 (067) 967-73-63

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

Антоненко Петро Борисович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України;
пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082;
e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua
моб.: +38 (097) 587-56-36

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

Кирилюк Анастасія Олександрівна – здобувач вищої освіти медичного факультету 5-го курсу Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України;
пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082;
e-mail: shemonayevakateryna@gmail.com
моб.: +38 (050) 416-64-62

Внесок автора: експериментальні дослідження на тваринах, переклад статті на англійську мову, оформлення статті згідно з вимогами журналу.

Стречень Сергій Борисович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України;
пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082;
e-mail: doctstrechen@ukr.net
моб.: +38 (067) 700-56-24

Внесок автора: експериментальні дослідження на тваринах, підготовка переліку літературних джерел, написання чернетки статті.

National Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine;
2 Valichovskyi lane, Odesa, Ukraine, 65082;
e-mail: yarro@ukr.net
tel.: +38 (067) 967-73-63

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

Antonenko Petro Borysovych – Doctor of Medical Science, Professor, Professor of Department of General and Clinical Pharmacology and Pharmacognosy of the Odesa National Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine;
2 Valichovskyi lane, Odesa, Ukraine, 65082;
e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua
mob.: +38 (097) 587-56-36

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

Kiriluk Anasthesiia Oleksandrivna – student of 5th year medical faculty of the Odesa National Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine;
2 Valichovskyi lane, Odesa, Ukraine, 65082;
e-mail: shemonayevakateryna@gmail.com
mob.: +38 (050) 416-64-62

Author's contribution: experimental studies on animals, translation of the article into English, preparation of the article according to the journal demands

Strechen Serhii Borysovych – Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor of Department of General and Clinical Pharmacology and Pharmacognosy of the Odesa National Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine;
2 Valichovskyi lane, Odesa, Ukraine, 65082;
e-mail: doctstrechen@ukr.net
tel.: +38 (067) 700-56-24

Author's contribution: experimental studies on animals, collection of references, writing of article draft

Рукопис надійшов
Manuscript was received
02.07.2025

Отримано після рецензування
Received after review
22.08.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-05>
УДК: 615.47:616-089.843.



Вивчення функціональності та тромбогенності судинних ксенопротезів після тривалого зберігання

Шевченко Є.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9383-4423>, e-mail: evgeniy.v.shevchenko@karazin.ua
Чиж М.О.², <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net
Лядова Т.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Матвієнко М.С.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Гладких Ф.В.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини

Національної академії наук України, Харків, Україна

³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Study of the functional properties and thrombogenicity of vascular xenografts after long-term storage

Shevchenko Ye.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9383-4423>, e-mail: evgeniy.v.shevchenko@karazin.ua
Chyzh M.O.², <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net
Liadova T.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Matvieienko M.S.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Hladkykh F.V.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

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

²Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

судинний ксенопротез, ультразвукографічне дослідження, тромбогенність, тривале зберігання протезів.

Для кореспонденції:

Чиж Микола Олексійович
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, відділ експериментальної кріомедицини;
вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net

© Шевченко Є.В., Чиж М.О.,
Лядова Т.І., Матвієнко М.С.,
Гладких Ф.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Реконструктивні втручання на магістральних судинах залишаються однією з найбільш складних проблем сучасної судинної хірургії. Тому у клінічній практиці зростає інтерес до біологічних судинних графтів, зокрема ало- та ксенотрансплантатів, які демонструють кращу біосумісність та потенціал до інтеграції в тканини реципієнта.

Мета роботи – оцінити функціональну придатність ксеногенних судинних протезів після 24-місячного кріоконсервування, з аналізом стану серцево-судинної системи та тромбогенного потенціалу в експерименті на кролях.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведені на 28 кролях породи Шиншила, масою тіла 3200–4500 г. Оброблені кріорадіаційним способом артерії *a. thoracica interna* свині використовували як судинні протези через 2 роки після збереження їх у парах рідкого азоту. Імплантацію судинних протезів довжиною 2-7 см проводили в ділянці червеного відділу аорти кролів над біфуркацією аорти. Сонографічне дослідження судин, зокрема червеного відділу аорти, здійснювали за допомогою ультразвукового ехотомоскопа «Сономед 500» (виробник – «Спектрмед», Україна) у BD-режимі з використанням лінійного датчика 7,5L38 із робочою частотою 7,5 МГц. Дослідження серця здійснювали в В- та М-режимах. При вивченні показників згортання крові визначали: протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), АЧТВ, тромбіновий час та фібрин плазми крові.

Результати. Судинні ксенопротези після тривалого зберігання продемонстрували добру функціональність, відсутність тромбогенності та адекватну інтеграцію. Незважаючи на варіацію довжини трансплантованих протезів (2–7 см) серед усіх тварин гострі тромбози або клінічно значущі стенотичні зміни не були виявлені. Упродовж 360 діб діаметр ксенографту збільшився на 19%, що складало 3,8 ± 0,2 мм, а швидкість кровотоку в графті зменшилась на 25% (51,7 ± 7,6 см/с),

PI–1,3 ± 0,24. Це підтверджує відсутність його критичної дилатації чи стенозу, хоча можливе формування незначного аневризматичного розширення.

Гемодинамічні параметри протягом року після трансплантації судинного протеза залишалися стабільними, без патологічних змін у серці чи судинах. На всіх етапах (30, 180, 360 добу) параметри лівого шлуночка (діаметри, товщини стінок, частота серцевих скорочень, EF, FS) залишалися в межах норми – без ознак дилатації.

Гематологічні тестові показники показали короточасну коагулопатію з повним відновленням до нормальних значень на 14–30 добу, що свідчить про відновлення гомеостазу. На етапах 180–360 діб показники не відрізнялися від норми – підтвердження компенсаційної реакції системи згортання крові, без ознак гіпертрофії, дисфункції або перевантаження серця.

Висновки. Дослідження продемонструвало високу біосумісність та стабільність функціональних властивостей судинних ксенопротезів після 24-місячного кріоконсервування. Протези забезпечували адекватний кровотік без тромбозів чи критичних стенозів, зберігали морфологічну цілісність та не спричиняли патологічних змін у серцево-судинній системі протягом року спостереження. Показники гемодинаміки та функції міокарда залишалися в межах фізіологічної норми, а короточасні порушення коагуляції відновлювалися до базових значень упродовж першого місяця. Отримані результати підтверджують перспективність використання таких ксенографтів у реконструктивній судинній хірургії.

Для цитування:

Шевченко Є.В., Чиж М.О., Лядова Т.І., Матвієнко М.С., Гладких Ф.В. Вивчення функціональності та тромбогенності судинних ксенопротезів після тривалого зберігання. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025. Т. 33. № 4(55). С. 550–566. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-05>

Keywords:

vascular xenograft, ultrasonographic examination, thrombogenicity, long-term graft preservation.

For correspondence:

Chyzh Mykola Oleksiiovych
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Experimental Cryomedicine;
23 Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chyzh@ukr.net

© Shevchenko Ye.V., Chyzh M.O.,
Liadova T.I., Matvieienko M.S.,
Hladkykh F.V., 2025

ABSTRACT

Background. Reconstructive interventions on major blood vessels remain among the most challenging issues in contemporary vascular surgery. Consequently, clinical practice shows growing interest in biological vascular grafts, particularly allografts and xenografts, which exhibit superior biocompatibility and a greater potential for integration into recipient tissues.

Purpose – to evaluate the functional suitability of xenogeneic vascular prostheses after 24 months of cryopreservation, with a comprehensive assessment of cardiovascular status and thrombogenic potential in an experimental rabbit model.

Materials and Methods. Experimental studies were performed on 28 Chinchilla rabbits weighing 3200–4500 g. Cryoradiation-treated segments of the porcine *a. thoracica interna* were used as vascular prostheses after 2 years of preservation in liquid-nitrogen vapor. Implantation of vascular grafts measuring 2–7 cm in length was carried out in the abdominal segment of the rabbits' aorta, proximal to the aortic bifurcation. Sonographic examination of the vasculature, including the abdominal aorta, was conducted with a «Sonomed 500» ultrasonic echotomograph (manufacturer: «Spectromed», Ukraine) in BD-mode using a 7.5 L38 linear probe operating at a frequency of 7.5 MHz. Cardiac evaluation was performed in both B- and M-modes. For assessment of blood coagulation parameters, the following were measured: prothrombin time, international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT), thrombin time, and plasma fibrin concentration.

Results. Vascular xenografts after prolonged storage demonstrated good functionality, absence of thrombogenicity, and adequate integration. Despite variation in the length of the transplanted prostheses (2–7 cm), no acute thrombosis or clinically significant stenotic changes were detected in any of the animals. Over a 360-day period, the xenograft diameter increased by 19%, reaching 3.8 ± 0.2 mm, while blood flow velocity within the graft decreased by 25% (51.7 ± 7.6 cm/s), with a pulsatility index (PI) of 1.32 ± 0.24 . These findings confirm the absence of critical dilatation or stenosis, although the formation of a minor aneurysmal enlargement remains possible.

Hemodynamic parameters during the year following vascular graft transplantation remained stable, with no pathological changes detected in the heart or vasculature. At all observation points (days 30, 180, 360), left ventricular indices – including chamber diameters, wall thicknesses, heart rate, ejection fraction (EF), and fractional shortening (FS) – remained within normal limits, with no evidence of dilatation.

Hematologic test results revealed a transient coagulopathy with complete normalization by days 14–30, indicating restoration of hemostasis. At 180–360 days, all coagulation parameters did not differ from normal values, confirming a compensatory response of the coagulation system and showing no signs of cardiac hypertrophy, dysfunction, or overload.

Conclusions. The study demonstrated high biocompatibility and stable functional properties of vascular xenografts following 24 months of cryopreservation. The prostheses provided adequate blood flow without thrombosis or critical stenosis, preserved morphological integrity, and induced no pathological changes in the

cardiovascular system during one year of observation. Hemodynamic parameters and myocardial function remained within physiological limits, while transient coagulation disturbances returned to baseline values within the first month. These findings confirm the promise of such xenografts for application in reconstructive vascular surgery.

For citation:

Shevchenko YeV, Chyzh MO, Liadova TI, Matvieienko MS, Hladkykh FV. Study of the functional properties and thrombogenicity of vascular xenografts after long-term storage. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(4(55)):550–566. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-05>

ВСТУП

Реконструктивні втручання на магістральних судинах залишаються однією з найбільш складних проблем сучасної судинної хірургії. Вони застосовуються у лікуванні аневризми, оклюзійно-стенотичних уражень, травматичних ушкоджень та інфекційних процесів, коли відновлення прохідності судини є життєво необхідним для збереження органа чи кінцівки. Використання синтетичних протезів (політетрафторетиленових, дакронових та ін.) обмежене через ризик інфекційних ускладнень, тромбозів та віддаленої дегенерації матеріалу [1, 2]. Тому у клінічній практиці зростає інтерес до біологічних судинних графтів, зокрема ало- та ксенотрансплантатів, які демонструють кращу біосумісність та потенціал до інтеграції в тканини реципієнта [3].

Переваги судинних ксенографтів полягають у природній анатомічній структурі, яка сприяє фізіологічному відновленню гемодинаміки, а також у можливості отримання трансплантатів необхідного діаметра та довжини. Водночас ключовим викликом залишається забезпечення їхньої довготривалої функціональності, механічної стабільності та біосумісності, особливо після тривалого зберігання та обробки фізичними факторами, такими як низькотемпературне заморожування й іонізуюче опромінення [4–6].

Одним із найважливіших етапів у підготовці біологічних трансплантатів є їх довготривале зберігання. Сучасним стандартом вважається кріоконсервування у паровій фазі рідкого азоту (–150...–180 °C), що забезпечує збереження морфологічної структури судинної стінки, біомеханічних характеристик і функціональних властивостей упродовж кількох років [7]. Дослідження показали, що кріоконсервовані трансплантати зберігають адекватну механічну міцність, низьку антигенність та здатність до ендотелізації після імплантації [8].

Важливою перевагою біологічних графтів є зниження ризику інфекційних ускладнень у порівнянні з синтетичними протезами. Зокрема, при заміщенні інфікованих ділянок аорти чи великих артерій кріоконсервовані ало- та ксенографти продемонстрували кращу резистентність до інфекції та стабільні результати у середньо- та віддаленому періоді [9]. Крім того, дослідження на експериментальних моделях і клінічних серіях підтвердили, що трансплантація таких графтів забезпечує задовільну прохідність та відсутність істотних порушень серцево-судинної функції у віддаленому спостереженні.

Разом з тим, незважаючи на значні успіхи, низка питань залишається відкритою. Зокрема, недостатньо даних щодо впливу трансплантатів тривалого (понад 24 місяці) зберігання на морфофункціональний стан міокарда та системну гемодинаміку. Більшість опублікованих досліджень обмежується термінами до

INTRODUCTION

Reconstructive interventions on major blood vessels remain one of the most challenging problems in contemporary vascular surgery. They are employed in the treatment of aneurysms, occlusive–stenotic lesions, traumatic injuries, and infectious processes when restoration of vessel patency is vital for the preservation of an organ or limb. The use of synthetic prostheses (polytetrafluoroethylene, Dacron, and others) is limited by the risk of infectious complications, thrombosis, and late material degeneration [1, 2]. Consequently, there is growing clinical interest in biological vascular grafts, particularly allografts and xenografts, which demonstrate superior biocompatibility and greater potential for integration into recipient tissues [3]. The advantages of vascular xenografts lie in their natural anatomical structure, which promotes physiological restoration of hemodynamics, as well as in the ability to obtain grafts of the required diameter and length. At the same time, a key challenge remains ensuring their long-term functionality, mechanical stability, and biocompatibility, particularly after prolonged storage and processing by physical factors such as low-temperature cryopreservation and ionizing irradiation [4–6].

One of the most critical stages in the preparation of biological grafts is their long-term preservation. The current standard is cryopreservation in the vapor phase of liquid nitrogen (–150 to –180 °C), which ensures maintenance of the vascular wall's morphological structure, biomechanical characteristics, and functional properties for several years [7]. Studies have demonstrated that cryopreserved grafts retain adequate mechanical strength, low antigenicity, and the capacity for endothelialization following implantation [8].

An important advantage of biological grafts is the reduced risk of infectious complications compared with synthetic prostheses. In particular, when replacing infected segments of the aorta or major arteries, cryopreserved allo- and xenografts have demonstrated greater resistance to infection and stable outcomes in both the mid- and long-term periods [9]. Moreover, studies in experimental models and clinical series have confirmed that transplantation of such grafts ensures satisfactory patency and the absence of significant cardiovascular dysfunction during long-term follow-up.

Despite significant advances, a number of questions remain unresolved. In particular, there are insufficient data on the impact of grafts subjected to long-term storage (exceeding 24 months) on the morphofunctional state of the myocardium and on systemic hemodynamics. Most published studies are limited to follow-up periods of up to 360 days, whereas in the routine practice of vascular tissue

360 діб, тоді як у практичній діяльності судинних банків трансплантати можуть зберігатися роками. Саме тому актуальним є вивчення безпечності та функціональної стабільності біологічних судинних протезів після довготривалого кріоконсервування, що має безпосереднє значення як для експериментальної, так і для клінічної судинної хірургії.

Мета роботи – оцінити функціональну придатність ксеногенних судинних протезів після 24-місячного кріоконсервування, з аналізом стану серцево-судинної системи та тромbogenного потенціалу в експерименті на кролях.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження проведені на 28 кролях породи Шиншила, масою тіла 3200–4500 г, які утримувались у стандартних умовах виварію. Тварин поділили на 2 групи. Перша група – інтактні тварини (n=7) та друга – експериментальні (n=21).

Оброблені кріорадіаційним способом артерії *a. thoracica interna* свині використовували як судинні протези через 2 роки після збереження їх у парах рідкого азоту. Імплантацію судинних протезів довжиною 2-7 см проводили в ділянці черевного відділу аорти кролів над біфуркацією аорти [10, 11].

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (витяг з Протоколу № 2 від 25 січня 2012 р.). Протокол розроблено на основі «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, 2007), та гармонізовано з вимогами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Ультрасонографічні дослідження черевного відділу аорти

Сонографічне дослідження судин, зокрема черевного відділу аорти, здійснювали за допомогою ультразвукового ехотомоскопа «Сономед 500» (виробник – «Спектрмед», Україна) у BD-режимі з використанням лінійного датчика 7,5L38 із робочою частотою 7,5 МГц. При проведенні кольорового доплерівського картування візуалізували потік крові. У процесі дослідження визначали діаметр судин (D, мм), середню швидкість кровотоку (V_{av} , см/с) залежно від ділянки дослідження (проксимально до протеза, у зоні протеза та дистально від нього), пульсаційний індекс (PI), а також частоту серцевих скорочень (уд/хв).

Ультрасонографічні дослідження серця

Дослідження серця здійснювали в B- та M-режимах. Ультразвукове сканування виконували у площині, перпендикулярній до поверхні грудної клітки, з парастерального доступу вздовж довгої вісі серця. У режимі M-модального сканування проводили вимірювання структур серцевих порожнин, зокрема діаметрів і відстаней: кінцево-діастолічного діаметра

banks grafts may be stored for years. Therefore, investigation of the safety and functional stability of biological vascular prostheses after prolonged cryopreservation is highly relevant, holding direct significance for both experimental and clinical vascular surgery.

Objective – To evaluate the functional suitability of xenogeneic vascular prostheses after 24 months of cryopreservation, with analysis of the cardiovascular system and thrombogenic potential in an experimental rabbit model.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Experimental studies were conducted on 28 Chinchilla rabbits weighing 3200–4500 g, maintained under standard vivarium conditions. The animals were divided into two groups: Group 1 – intact controls (n=7) and Group 2 – experimental subjects (n=21).

Cryoradiation-processed segments of the porcine *a. thoracica interna* were used as vascular prostheses after two years of preservation in liquid-nitrogen vapor. Implantation of vascular grafts measuring 2–7 cm in length was performed in the abdominal portion of the rabbits' aorta, proximal to the aortic bifurcation [10, 11].

The comprehensive research protocol was reviewed and approved by the Bioethics Committee of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (extract from Protocol No. 2 dated January 25, 2012). The protocol was developed in accordance with the «General Principles of Animal Experimentation» adopted by the III National Congress on Bioethics (Kyiv, 2007) and harmonized with the requirements of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, 1986), the Council of Europe Directive 86/609/EEC (1986), and the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 «On Protection of Animals from Cruelty».

Ultrasonographic Examination of the Abdominal Aorta

Sonographic evaluation of the vasculature, including the abdominal segment of the aorta, was performed using a «Sonomed 500» ultrasonic echotomograph (manufacturer: «Spectromed», Ukraine) in BD mode with a 7.5 L38 linear transducer operating at 7.5 MHz. Color Doppler mapping was employed to visualize blood flow. During the examination, the following parameters were measured: vessel diameter (D, mm), mean blood-flow velocity (V_{av} , cm/s) depending on the study site (proximal to the graft, within the graft zone, and distal to it), pulsatility index (PI), and heart rate (beats/min).

Ultrasonographic Examination of the Heart

Cardiac studies were performed in both B- and M-modes. Ultrasonographic scanning was carried out in a plane perpendicular to the chest wall using a parasternal long-axis approach. In M-mode scanning, measurements of intracardiac structures were obtained, including: left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD, mm), left ventricular end-systolic diameter (LVESD, mm),

лівого шлуночка (КДД, DD, мм), кінцево-систолического діаметра лівого шлуночка (КСД, DS, мм), товщини міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД, IVSD, мм) та в систолу (ТМПС, IVSS, мм), а також товщини задньої стінки лівого шлуночка у діастолу (ТЗСД, PWDD, мм) та систолу (ТЗСС, PWDS, мм).

Після проведення вимірювань анатомічних структур у автоматичному режимі ехотомоскоп здійснював розрахунок основних показників об'ємно-швидкісних характеристик серця. До них відносили: кінцево-діастолічний об'єм (КДО, EDV, мл), кінцево-систолический об'єм (КСО, ESV, мл), ударний об'єм (УО, мл), хвилинний об'єм (ХО, SV, мл/хв), фракцію викиду (ФВ, EF, %). Додатково визначали параметри, що характеризують скоротливу функцію лівого шлуночка: фракцію скорочення (ФС, FS, %) та масу міокарда лівого шлуночка (МЛШ, Lvmass, г).

Вивчення показників згортання крові

Визначення протромбінового часу. Протромбіновий час (ПТЧ) є методом дослідження функціональної активності зовнішнього каскаду плазмового гемостазу. Показник визначається у секундах і відображає час згортання плазми крові після додавання тромбoplastин-кальцієвої суміші.

Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) застосовується як стандартизований показник протромбінового індексу. Його значення не залежить від методу визначення протромбінового часу та чутливості використаних реагентів, оскільки воно базується на зіставленні індивідуальних показників протромбінового індексу пацієнта з результатами, отриманими за допомогою стандартизованих тест-систем.

Методика визначення. Кров збирали у пробірку з 3,8% розчином цитрату натрію. Плазму інкубували при температурі 37 °C, після чого додавали тканинний тромбoplastин та хлорид кальцію CaCl₂. Час від моменту внесення реагентів до утворення фібринового згустка реєстрували як показник протромбінового часу [12].

Визначення тромбінового часу

Тромбіновий час визначали завдяки тест системі Dia-TT. Dia-TT – це ліофілізований реагент, який використовується для визначення тромбінового часу. Dia-TT реагент розчиняють дистильованою водою упродовж 30 хв до відповідного розведення. Обережно у горизонтальному положенні покручують реагент 5-10 разів, не збовтуючи його. Чекають поки реагент досягне робочої температури. Процедура тестування: 1. Додавання зразка у кювету 100 мкл у коагулометр. 2. Інкубація зразка 2 хв. 3. Додавання реагента ТЧ у кювету 100 мкл. 4. Одночасне запускання таймера ~ 1 хв [12].

Визначення фібрину плазми, г/л

Проведення аналізу 1. У кювету коагулометра вносили 0,2 мл розведеної досліджуваної плазми. 2. Інкубували при температурі 37 °C протягом 1 хв. 3. В ту ж кювету додавали 0,1 мл робочого розчину тромбіну, що має кімнатну температуру 18–25°C і починали відлік часу згортання. Оцінка результатів: зазвичай час згортання розведеної досліджуваної плазми становить 4–40 с.

Визначення показників системи згортання крові проводили на 7-му, 14-ту, 30-ту, 180-ту та 360-ту добу,

interventricular septal thickness in diastole (IVSd, mm) and in systole (IVSs, mm), as well as left ventricular posterior wall thickness in diastole (LVPWd, mm) and in systole (LVPWs, mm).

After automated measurements of the anatomical structures, the echotomoscope automatically calculated the principal volumetric and flow-rate indices of cardiac function. These included: end-diastolic volume (EDV, mL), end-systolic volume (ESV, mL), stroke volume (SV, mL), cardiac output (CO, mL/min), and ejection fraction (EF, %).

Additionally, parameters reflecting left-ventricular contractile performance were assessed: fractional shortening (FS, %) and left-ventricular myocardial mass (LV mass, g).

Assessment of Blood Coagulation Parameters

Determination of Prothrombin Time. Prothrombin time (PT) is a laboratory test used to evaluate the functional activity of the extrinsic pathway of plasma hemostasis.

International Normalized Ratio (INR) is used as a standardized indicator of the prothrombin index. Its value is independent of the specific method used to determine prothrombin time or the sensitivity of the reagents, as it is based on comparing the patient's individual prothrombin index with results obtained using standardized test systems.

Method of Determination. Blood was collected into a tube containing a 3.8% sodium citrate solution. The plasma was incubated at 37 °C, after which tissue thromboplastin and calcium chloride (CaCl₂) were added. The interval from the addition of the reagents to the formation of a fibrin clot was recorded as the prothrombin time [12].

Determination of Thrombin Time

Thrombin time was measured using the Dia-TT test system. Dia-TT is a lyophilized reagent employed for the determination of thrombin time. The reagent was reconstituted with distilled water for 30 minutes to the specified dilution. It was then gently rotated in a horizontal position 5–10 times without shaking and allowed to reach operating temperature. Testing Procedure. 1. Addition of the sample into the cuvette 100 µL in the coagulometer. 2. Incubation of the sample for 2 min. 3. Addition of the TT reagent into the cuvette 100 µL. 4. Simultaneous start of the timer ~ 1 min [12].

Determination of Plasma Fibrin, g/L

Analysis Procedure. 1. Into the cuvette of the coagulometer, 0.2 mL of diluted test plasma was introduced. 2. Incubation was carried out at 37 °C for 1 min. 3. Into the same cuvette, 0.1 mL of working thrombin solution at room temperature (18–25 °C) was added, and the clotting time measurement was started.

Evaluation of Results. Normally, the clotting time of the diluted test plasma is 4–40 s.

Determination of Blood Coagulation Parameters was performed on days 7, 14, 30, 180, and 360, and

а ультразвукографічні дослідження – через 30, 180 та 360 діб після трансплантації судинного протеза.

ultrasonographic examinations were carried out on days 30, 180, and 360 after vascular graft transplantation.

Статистична обробка результатів

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням параметричних та непараметричних методів. При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм *Стьюдента*. Цифрові дані наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного.

При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним H-критерієм Краскела–Уолліса (*Kruskal–Wallis*). Дані представлено у вигляді $Me [LQ; UQ]$, де Me – медіана, $[LQ; UQ]$ – верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper quartile – UQ).

Statistical Analysis of Results

Statistical processing of the obtained data was performed using both parametric and nonparametric methods. For independent variables with a normal distribution, intergroup differences were assessed pairwise using Student's t-test. Numerical data are presented as « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), where M is the arithmetic mean and m (SE) is the standard error of the mean.

When at least one group of independent variables demonstrated a non-normal distribution, pairwise differences between groups were assessed using the nonparametric (*Kruskal–Wallis*) H test. Data are presented as $Me [LQ; UQ]$, where Me is the median, and $[LQ; UQ]$ indicates the upper limit of the lower (first) quartile (lower quartile – LQ) and the lower limit of the upper (third) quartile (upper quartile – UQ).

РЕЗУЛЬТАТИ

Усі трансплантовані біологічні графти експериментальної групи зберігали свою функціональність у повному обсязі. Гострі тромбози та клінічно значущі стенотичні зміни на ранніх та віддалених термінах спостереження, спричинені властивостями протеза, були відсутні. Прооперовані тварини зберігали фізіологічну активність у повному обсязі, функції тазових органів не порушувалися.

Через 30 діб після імплантації судинного протеза під час ультразвукового дослідження було встановлено, що протез чітко візуалізується, має рівні контури, а проксимальний і дистальний анастомози добре визначаються. Кровотік у межах протеза збережений, його показники не відрізняються від показників норми [13].

Згідно з даними таблиці 1, діаметр аорти в ділянці протеза становив $3,4 \pm 0,3$ мм, середня швидкість кровотоку (V_{av}) – $65,4 \pm 3,6$ см/с, а пульсаційний індекс (PI) – $1,42 \pm 0,34$. Ці результати підтверджують функціональну придатність протеза забезпечувати адекватний кровообіг без ознак значного підвищення периферичного опору. Кольорове доплерівське картування демонструє рівномірний розподіл кровотоку за всю довжину протеза (табл. 1, рис. 1).

RESULTS

All transplanted biological grafts in the experimental group maintained full functional integrity. No acute thromboses or clinically significant stenotic changes attributable to the properties of the prosthesis were observed at either early or long-term follow-up. The operated animals preserved complete physiological activity, and the functions of the pelvic organs remained intact.

Thirty days after vascular prosthesis implantation, ultrasonographic examination demonstrated that the prosthesis was clearly visualized with smooth contours, and both the proximal and distal anastomoses were well delineated. Blood flow within the prosthesis was preserved, with parameters not differing from normal values [13].

According to the data in Table 4.1, the aortic diameter at the site of the prosthesis was 3.4 ± 0.3 mm, the mean blood flow velocity (V_{av}) was 65.4 ± 3.6 cm/s, and the pulsatility index (PI) was 1.42 ± 0.34 . These results confirm the functional suitability of the prosthesis to provide adequate circulation without evidence of significant elevation in peripheral resistance. Color Doppler mapping demonstrates a uniform distribution of blood flow along the entire length of the prosthesis (Table 1, Fig. 1).

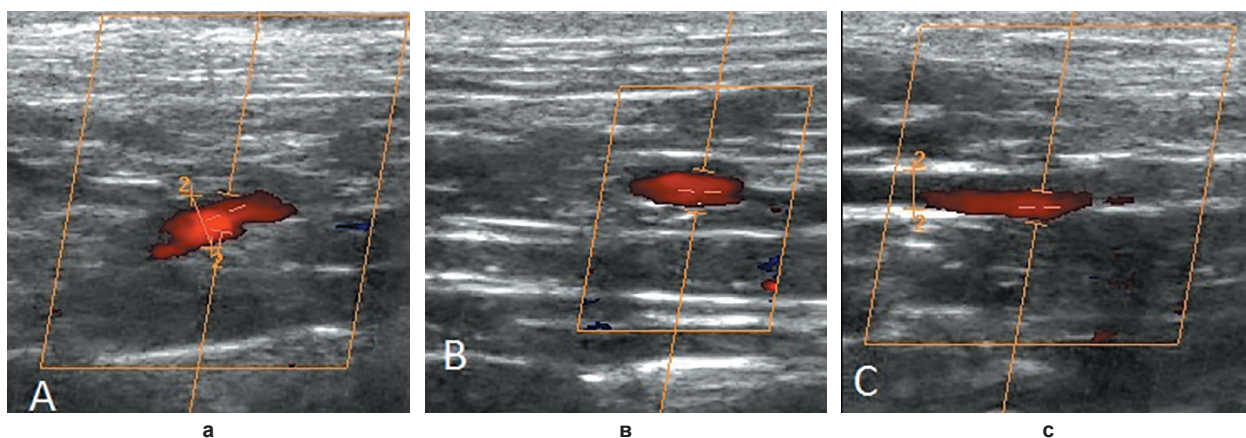


Рис. 1. Ультрасонограма черевного відділу аорти кроля в кольоровому режимі D через 1 міс після імплантації ксенопротезу. А – проксимальний відділ; В – протез, С – дистальний відділ аорти

Fig. 1. Ultrasonogram of the abdominal aorta of a rabbit in color Doppler mode (D) one month after xenograft implantation. A – proximal segment; B – prosthesis; C – distal segment of the aorta

Таблиця 1. Параметри кровотоку черевного відділу аорти кролів після трансплантації
Table 1. Blood flow parameters of the abdominal aorta in rabbits after transplantation

Параметри / Parameters	До операції Before surgery (1)	Після операції / After surgery		
		Черевний відділ аорти / Abdominal aorta segment		
		проксимальний Proximal (2)	протез Graft (3)	дистальний Distal (4)
1 mic / 1 month				
Діаметр, мм Diameter, mm	3,2 [3,1;3,4]	3,2 [3,1;3,3] p ₁₋₂ =0,9481	3,4 [3,2;3,5] p ₁₋₃ =0,2645 p ₂₋₃ =0,3013	3,0 [2,9;3,2] p ₁₋₄ =0,0518 p ₂₋₄ =0,0629 p ₃₋₄ =0,0523
Середня швидкість кровотоку (Vav), см/с Average blood flow velocity (Vav), cm/s	69,8 [61,2;73,4]	70,3 [65,4;75,4] p ₁₋₂ =0,8480	65,4 [60,4;72,4] p ₁₋₃ =0,5653 p ₂₋₃ =0,2496	74,5 [64,9;75,4] p ₁₋₄ =0,4428 p ₂₋₄ =0,7981 p ₃₋₄ =0,0845
Пульсацийний індекс, PI Pulsatility index (PI)	1,49 [1,34;1,53]	1,49 [1,37;1,53] p ₁₋₂ =0,9489	1,42 [1,37;1,53] p ₁₋₃ =0,7489 p ₂₋₃ =0,7976	1,53 [1,46;1,59] p ₁₋₄ =0,2764 p ₂₋₄ =0,3051 p ₃₋₄ =0,4428
Пульс, уд/хв Heart rate, beats/min	259±15	272±16		
6 mic / 6 month				
Діаметр, мм Diameter, mm	3,2 [3,1;3,4]	3,1 [3,0;3,3] p ₁₋₂ =0,1478	3,6 [3,2;3,8] p ₁₋₃ =0,1059 p ₂₋₃ =0,0594	3,2 [2,9;3,3] p ₁₋₄ =0,5592 p ₂₋₄ =0,6032 p ₃₋₄ =0,0711
Середня швидкість кровотоку (Vav), см/с Average blood flow velocity (Vav), cm/s	69,8 [61,2;73,4]	72,6 [64,2;77,4] p ₁₋₂ =0,6547	59,7±5,6 [54,8;63,4] p ₁₋₃ =0,0636 p ₂₋₃ =0,0548	79,2 [54,6;82,3] p ₁₋₄ =0,7494 p ₂₋₄ =0,8480 p ₃₋₄ =0,1792
Пульсацийний індекс, PI Pulsatility index (PI)	1,49 [1,34;1,53]	1,53 [1,27;1,59] p ₁₋₂ =0,8477	1,29 [1,19;1,49] p ₁₋₃ =0,1094 p ₂₋₃ =0,1408	1,48 [1,37;1,54] p ₁₋₄ =0,7981 p ₂₋₄ =0,8477 p ₃₋₄ =0,1248
Пульс, уд/хв Heart rate, beats/min	259±15	279±19		
12 mic / 12 month				
Діаметр, мм Diameter, mm	3,2 [3,1;3,4]	3,3 [3,1;3,6] p ₁₋₂ =0,4758	3,8 [3,2;3,9] p ₁₋₃ =0,0821 p ₂₋₃ =0,1984	3,1 [2,9;3,5] p ₁₋₄ =0,6041 p ₂₋₄ =0,3663 p ₃₋₄ =0,5452
Середня швидкість кровотоку (Vav), см/с Average blood flow velocity (Vav), cm/s	69,8 [61,2;73,4]	67,4 [58,9;72,4] p ₁₋₂ =0,4062	51,7 [46,4;59,7] p₁₋₃=0,0180* p ₂₋₃ =0,0636	84,8 [54,6;84,8] p ₁₋₄ =0,3374 p ₂₋₄ =0,2769 p₃₋₄=0,0472*
Пульсацийний індекс, PI Pulsatility index (PI)	1,49 [1,34;1,53]	1,56 [1,37;1,62] p ₁₋₂ =0,2496	1,32 [1,19;1,49] p ₁₋₃ =0,0733 p₂₋₃=0,0297*	1,43 [1,27;1,54] p ₁₋₄ =0,6085 p ₂₋₄ =0,2233 p ₃₋₄ =0,1589
Пульс, уд/хв Heart rate, beats/min	259±15	263±12		

Примітка / Note: * – відмінності статистично значущі порівняно з контролем, $p<0,05$;
* – differences are statistically significant compared with the control, $p < 0.05$.

Через 180 днів після імплантації характеристики кровотоку залишаються в межах фізіологічної норми. Ультразвукове дослідження демонструє стабільну структуру протеза та анастомозів без ознак тромбозу чи стенозу. Діаметр аорти в ділянці протеза становив $3,6 \pm 0,3$ мм, що дещо перевищує показник, зафіксований у перший місяць спостереження та норми ($p_{1-3} = 0,1059$ та $p_{2-3} = 0,0594$ відповідно) (табл. 1).

Середня швидкість кровотоку (V_{av}) склала $59,7 \pm 5,6$ см/с, що є трохи нижчим порівняно з попереднім етапом, проте не має клінічно значущих відхилень. Пульсаційний індекс (PI) становив $1,29 \pm 0,27$, що є дещо нижчим за значення у проксимальному та дистальному відділах, але залишається у межах норми ($p_{2-3} = 0,1408$ та $p_{3-4} = 0,1248$ відповідно). Такі зміни можуть свідчити про поступове адаптаційне зниження судинного опору в зоні імплантації.

Протягом року після трансплантації за даними ультразвукового дослідження відзначено незначне збільшення діаметра протеза до $3,8 \pm 0,2$ мм з достовірністю $p_{1-3} = 0,0821$ по відношенню до норми. Це може свідчити про формування аневризматичного розширення, яке хоча й залишається мінімальним, проте потребує динамічного контролю у віддаленій перспективі.

Середня швидкість кровотоку в зоні протеза становила $51,7 \pm 7,6$ см/с, що приблизно на 15% нижче від показників у нативній судині, що достовірно з вірогідністю $p_{1-3} = 0,0180$ підтверджує поступові гемодинамічні зміни. Пульсаційний індекс (PI) дорівнював $1,32 \pm 0,24$, що достовірно нижче з вірогідністю $p_{2-3} = 0,0297$ за значення у проксимальному сегменті, що може свідчити про формування ділянок зі зниженим периферичним опором у зоні трансплантата.

Частота серцевих скорочень залишалася стабільною на рівні 263 ± 12 уд/хв. Кольорове доплерівське картування продемонструвало стабільний кровотік без ознак стенозу чи тромбозу, що підтверджує задовільний стан протеза на 360 добу спостереження (див. табл. 1).

Основним завданням ультразвукового дослідження серця було встановлення можливих змін у морфометричних та гемодинамічних показниках серця, зокрема – у функції лівого шлуночка, яка є ключовим елементом серцевої насосної діяльності. Враховуючи, що трансплантація в черевний відділ аорти потенційно може змінити опір у системному кровоотоці, а також викликати компенсаторні перебудови у серці, ехокардіографія виступає об'єктивним методом контролю таких змін.

За отриманими результатами встановлено, що ультразвукові параметри серцевої діяльності кролів через 30 днів після трансплантації судинного протеза у черевний відділ аорти залишалися в межах фізіологічної норми. Діаметр лівого шлуночка у діастолу ($17,7 \pm 0,8$ мм) та у систолу ($12,3 \pm 0,4$ мм) практично не відрізнявся від контрольних значень. Товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка також зберігалася на стабільному рівні (IVSD – $15,0 \pm 2,8$ мм; PWDD – $2,48 \pm 0,95$ мм) (див. табл. 2).

Частота серцевих скорочень становила 269 ± 18 уд/хв, що відповідає видовим показникам. Фракція викиду (EF) дорівнювала $60,4 \pm 2,7\%$, ударний об'єм – $6,12 \pm 0,81$ мл, а фракція скорочення (FS) – $29,8 \pm 0,3\%$ (табл. 2).

At 180 days after implantation, blood flow characteristics remained within the physiological range. Ultrasonographic examination demonstrated a stable structure of the prosthesis and anastomoses without signs of thrombosis or stenosis. The aortic diameter at the site of the prosthesis measured 3.6 ± 0.3 mm, which was slightly greater than the value recorded during the first month of observation and the normal reference ($p_{1-3} = 0.1059$ and $p_{2-3} = 0.0594$, respectively) (Table 1).

The mean blood flow velocity (V_{av}) was 59.7 ± 5.6 cm/s, which is slightly lower compared with the previous stage but shows no clinically significant deviations. The pulsatility index (PI) was 1.29 ± 0.27 , somewhat lower than the values in the proximal and distal segments, yet remaining within the normal range ($p_{2-3} = 0.1408$ and $p_{3-4} = 0.1248$, respectively). Such changes may indicate a gradual adaptive reduction of vascular resistance in the implantation zone.

During the one-year follow-up after transplantation, ultrasonographic examination revealed a slight increase in the prosthesis diameter to 3.8 ± 0.2 mm, with statistical significance of $p_{1-3} = 0.0821$ relative to normal. This finding may indicate the development of an aneurysmal dilatation which, although still minimal, requires long-term dynamic monitoring. The mean blood flow velocity in the prosthesis zone was 51.7 ± 7.6 cm/s, approximately 15% lower than that in the native vessel, which based on a significance level of $p_{1-3} = 0.0180$ confirms gradual hemodynamic changes. The pulsatility index (PI) was 1.32 ± 0.24 , significantly lower ($p_{2-3} = 0.0297$) than the value in the proximal segment, which may indicate the formation of areas with reduced peripheral resistance within the graft region.

Heart rate remained stable at 263 ± 12 beats/min. Color Doppler mapping demonstrated steady blood flow without signs of stenosis or thrombosis, confirming the satisfactory condition of the prosthesis at 360 days of follow-up (Table 1).

The primary objective of cardiac ultrasonography was to identify potential changes in the morphometric and hemodynamic parameters of the heart, particularly in left ventricular function, which is a key component of cardiac pumping activity. Considering that implantation into the abdominal aorta may potentially alter systemic vascular resistance and trigger compensatory cardiac remodeling, echocardiography serves as an objective method for monitoring these changes.

According to the obtained results, ultrasonographic parameters of cardiac function in rabbits 30 days after vascular prosthesis implantation into the abdominal aorta remained within the physiological range. The left ventricular diameter in diastole (17.7 ± 0.8 mm) and systole (12.3 ± 0.4 mm) showed minimal deviation from control values. The thickness of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle also remained stable (IVSD – 15.0 ± 2.8 mm; PWDD – 2.48 ± 0.95 mm) (Table 2).

Heart rate was 269 ± 18 beats/min, corresponding to species-specific values. The ejection fraction (EF) was $60.4 \pm 2.7\%$, stroke volume (SV) 6.12 ± 0.81 mL, and fractional shortening (FS) $29.8 \pm 0.3\%$ (Table 2).

Отримані результати свідчать про збереження повноцінної систолічної функції серця без ознак гемодинамічного перевантаження чи компенсаторних змін.

These results indicate the preservation of full systolic cardiac function without signs of hemodynamic overload or compensatory changes.

Таблиця 2. Ультразвукові показники серця кролів після трансплантації черевного відділу аорти, (M±m)
Table 2. Ultrasonographic parameters of the heart in rabbits after abdominal aorta transplantation (M ± m)

Показники Parameters	Норма Normal	Термін спостереження, міс Observation period, months		
		1	6	12
Лінійні виміри анатомічних структур Linear measurements of anatomical structures				
Д–р ЛШ в діастолу, мм DD LV diameter in diastole, mm DD	18,2±0,6	17,7±0,8	18,4±0,7	18,9±0,9
Д–р ЛШ в систолу, мм DS LV diameter in systole, mm DS	12,6±0,3	12,3±0,4	12,7±0,5	13,1±0,8
Р–р МЖП в діастолу, мм IVSD IV septum thickness in diastole, mm IVSD	15,3±2,4	15,0±2,8	16,1±2,7	16,3±2,9
Р–р МЖП в систолу, мм IVSS IV septum thickness in systole, mm IVSS	18,4±2,7	17,9±3,1	19,2±3,1	19,8±3,5
Р–р ЗСЛШ в діастолу, мм PWDD Posterior LV wall thickness in diastole, mm PWDD	2,56±0,84	2,48±0,95	2,74±0,44	2,84±0,74
Р–р ЗСЛШ в систолу мм, PWDS Posterior LV wall thickness in systole, mm PWDS	3,88±0,86	3,75±0,92	3,92±0,85	4,01±0,96
ЧСС уд/хв HR Heart rate, beats/min – HR	272±19	269±18	281±15	271±18
Об'ємно-швидкісні характеристики Volumetric and flow characteristics				
Об'єм ЛШ в діастолу, мл EDV Left ventricular end-diastolic volume, EDV	10,2±0,5	9,2±0,7	10,7±0,7	11,1±0,5
Об'єм ЛШ в систолу, мл ESV Left ventricular end-systolic volume, ml ESV	3,9±0,7	3,7±0,9	4,1±0,8	3,9 ±0,9
Ударний об'єм ЛШ, мл SV Left ventricular stroke volume, ml SV	6,21±0,71	6,12±0,81	6,52±0,64	6,87±0,34
Об'єм крові ч/з ЛШ, мл/хв Cardiac output, ml/min	1810±234	1790±342	1934±340	1975±310
Фракція викиду, % EF Ejection fraction, % EF	61,1±2,6	60,4±2,7	60,9±2,8	60,1±3,2
Показники скоротливої функції міокарда Myocardial contractile function parameters				
Фракція скорочення, % FS Fractional shortening, % FS	30,1±0,2	29,8±0,3	31,1±0,4	31,5±0,4
Маса ЛШ, г Lvmass Left ventricular mass, g LVMass	5,02±0,84	4,95±0,54	5,06±0,59	5,09±0,96

Примітка / Note: * – відмінності статистично значущі порівняно з контролем, p<0,05;
* – differences are statistically significant compared with the control, p < 0.05.

На 180 добу післяопераційного періоду показники серцевої діяльності залишалися стабільними та не відрізнялися від контрольних значень. Діаметр лівого шлуночка у діастолу становив 18,4 ± 0,7 мм, у систолу – 12,7 ± 0,5 мм. Товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка перебувала в межах норми (IVSD – 16,1 ± 2,7 мм; PWDD – 2,74 ± 0,44 мм).

Частота серцевих скорочень (281 ± 15 уд/хв) і фракція викиду (60,9 ± 2,8%) свідчать про збереження адекватної насосної функції серця. Об'ємні показники (EDV – 10,7 ± 0,7 мл; ESV – 4,1 ± 0,8 мл) та ударний об'єм (6,52 ± 0,64 мл) відображають ефективну гемодинаміку без ознак перевантаження (див. табл. 2). Фракція скорочення становила 31,1 ± 0,4%, що підтверджує нормальний рівень скоротливості міокарда.

Через один рік після трансплантації судинного протеза достовірно значущих змін у структурі

At 180 days postoperatively, cardiac function parameters remained stable and did not differ from control values. The left ventricular diameter in diastole was 18.4 ± 0.7 mm and in systole 12.7 ± 0.5 mm. The thickness of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle remained within normal limits (IVSD – 16.1 ± 2.7 mm; PWDD – 2.74 ± 0.44 mm).

Heart rate (281 ± 15 beats/min) and ejection fraction (60.9 ± 2.8%) indicate the preservation of adequate cardiac pumping function. Volumetric parameters (EDV – 10.7 ± 0.7 mL; ESV – 4.1 ± 0.8 mL) and stroke volume (6.52 ± 0.64 mL) reflect effective hemodynamics without signs of overload (Table 2). Fractional shortening was 31.1 ± 0.4%, confirming a normal level of myocardial contractility.

One year after vascular prosthesis transplantation, no statistically significant changes in cardiac structure

чи функціональному стані серця не виявлено. Діаметр лівого шлуночка у діастолу становив $18,9 \pm 0,9$ мм, у систолу – $13,1 \pm 0,8$ мм. Відзначалася легка, статистично недостовірною тенденція до збільшення товщини міжшлуночкової перегородки (IVSD – $16,3 \pm 2,9$ мм) та задньої стінки лівого шлуночка (PWDD – $2,84 \pm 0,74$ мм), що, ймовірно, відображає стабільні адаптаційні процеси міокарда.

Частота серцевих скорочень (271 ± 18 уд/хв), фракція викиду ($60,1 \pm 3,2\%$) та фракція скорочення ($31,5 \pm 0,4\%$) залишалися на стабільному рівні. Об'ємні параметри лівого шлуночка (EDV – $11,1 \pm 0,5$ мл; ESV – $3,9 \pm 0,9$ мл; SV – $6,87 \pm 0,34$ мл) підтверджують збереження адекватної насосної функції. Маса лівого шлуночка також залишалася без істотних змін і становила $5,09 \pm 0,96$ г (див. табл. 2).

Дослідження системи згортання крові при трансплантації судинного ксенографту в черевний відділ аорти має важливе значення для оцінки як безпечності, так і функціональної ефективності імплантованого біоматеріалу. У даному експерименті вивчення гемокоагуляційного статусу тварин було однією з ключових задач, що дозволяє комплексно оцінити реакцію організму на трансплантат і визначити ризики розвитку тромботичних або геморагічних ускладнень.

За результатами показників згортання крові встановлено, що через 7 днів після операції відзначалося подовження протромбінового часу (ПТЧ), що проявлялося підвищенням INR та зниженням протромбінового індексу (ПІ). Це свідчить про тимчасове пригнічення шляхів згортання, ймовірно зумовлене втратою факторів коагуляції або їх надмірною активацією у відповідь на операційну травму.

Паралельне збільшення активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) – від ≈ 32 до 52 с – вказує на порушення внутрішнього шляху згортання. У сукупності ці зміни характеризують розвиток загальної коагулопатії у ранньому післяопераційному періоді (табл. 3).

or function were observed. The left ventricular diameter in diastole was 18.9 ± 0.9 mm and in systole 13.1 ± 0.8 mm. A slight, statistically non-significant trend toward increased thickness of the interventricular septum (IVSD – 16.3 ± 2.9 mm) and the posterior wall of the left ventricle (PWDD – 2.84 ± 0.74 mm) was noted, likely reflecting stable adaptive myocardial processes.

Heart rate (271 ± 18 beats/min), ejection fraction ($60.1 \pm 3.2\%$), and fractional shortening ($31.5 \pm 0.4\%$) remained stable. Left ventricular volumetric parameters (EDV – 11.1 ± 0.5 mL; ESV – 3.9 ± 0.9 mL; SV – 6.87 ± 0.34 mL) confirm the preservation of adequate cardiac pumping function. Left ventricular mass also remained unchanged at 5.09 ± 0.96 g (Table 2).

The study of blood coagulation parameters during the transplantation of a vascular xenograft into the abdominal aorta is crucial for assessing both the safety and functional efficacy of the implanted biomaterial. In this experiment, evaluation of the animals' hemostatic status was one of the key objectives, allowing a comprehensive assessment of the organism's response to the graft and the identification of potential risks for thrombotic or hemorrhagic complications.

Based on blood coagulation parameters, 7 days postoperatively, a prolongation of prothrombin time (PT) was observed, manifested by an increase in INR and a decrease in the prothrombin index (PI). This indicates a temporary suppression of the coagulation pathways, likely due to the loss of coagulation factors or their excessive activation in response to surgical trauma.

The simultaneous increase in activated partial thromboplastin time (aPTT) – from approximately 32 to 52 s – indicates impairment of the intrinsic coagulation pathway. Taken together, these changes characterize the development of general coagulopathy in the early postoperative period (Table 3).

Таблиця 3. Показники згортання крові у кролів після трансплантації черевного відділу аорти, (M $\pm$ m)
Table 3. Blood Coagulation Parameters in Rabbits after Abdominal Aorta Transplantation (M $\pm$ m)

Показники Parameters	Норма Normal	Доба Day				
		7	14	30	180	360
Протромбіновий час, с Prothrombin time, s	11,0 $\pm$ 1,4	15,2 $\pm$ 0,5*	13,2 $\pm$ 0,8	12,0 $\pm$ 0,6	11,5 $\pm$ 1,0	11,2 $\pm$ 1,4
MHB (INR міжнародна нормалізована одиниця)	0,92 $\pm$ 0,03	1,31 $\pm$ 0,02*	1,01 $\pm$ 0,05	0,95 $\pm$ 0,04	0,94 $\pm$ 0,05	0,92 $\pm$ 0,06
Протромбіновий індекс, % Prothrombin index	96,8 $\pm$ 2,8	90,1 $\pm$ 1,8*	93,7 $\pm$ 3,1	95,7 $\pm$ 2,3	97,2 $\pm$ 2,4	97,1 $\pm$ 3,2
Тромбіновий час, с Thrombin time, s	11,4 $\pm$ 0,5	14,2 $\pm$ 0,6*	12,0 $\pm$ 0,2	11,0 $\pm$ 0,6	11,8 $\pm$ 0,6	11,4 $\pm$ 0,5
АЧТЧ (активований частковий тромбoplastинний час), с aPTT (activated partial thromboplastin time), s	32,5 $\pm$ 2,3	52,4 $\pm$ 7,1*	32,5 $\pm$ 2,2	32,0 $\pm$ 1,5	33,1 $\pm$ 1,5	32,1 $\pm$ 1,8
Фібрин плазми, г/л Plasma fibrin, g/L	3,1 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,4

Примітка / Note: * – відмінності статистично значущі порівняно з контролем, $p < 0,05$;
* – differences are statistically significant compared with the control, $p < 0.05$.

На 7-му добу після операції відзначалося істотне подовження тромбінового часу, що вказує на порушення процесу конверсії фібриногену у фібрин, зумовлене як кількісними, так і якісними змінами фібриногену. Це підтверджується зниженням його рівня до 2,7 г/л порівняно з початковим (нормативним) значенням 3,1 г/л (див. табл. 3).

Через 14 діб більшість показників наближалися до фізіологічних значень, включно з рівнем фібриногену у плазмі. Інгібіторні механізми поступово слабшали: ПТ, АЧТЧ і ТЧ поверталися до норми, INR знижувався, а ПІ підвищувався. У подальшому, починаючи з 30-ї доби та впродовж усього періоду спостереження (180–360 діб), клінічні параметри залишалися стабільними в межах норми, що свідчить про відновлення гомеостазу згортальної системи.

Отримані результати узгоджуються з літературними даними щодо впливу хірургічних втручань на коагуляційний баланс у кролів: зокрема, оклюзія та реперфузія аорти асоціюється зі зниженням функціональної активності коагуляційних білків і подовженням часу згортання [14]. Як відомо, ПТ, АЧТЧ і ТЧ відображають стан екстринсичного, внутрішнього та спільного шляхів коагуляційного каскаду [15].

Таким чином, у ранній післяопераційний період (7-ма доба) після трансплантації аорти у кролів формується транзиторна коагулопатія, яка проявляється подовженням ПТЧ, INR та АЧТЧ, зниженням ПІ та рівня фібриногену. До 14–30 діб більшість параметрів повертається до норми, що свідчить про відновлення функціональної активності системи згортання. У довготривалому періоді спостереження (180–360 діб) всі показники залишаються у межах фізіологічних значень, демонструючи ефективні компенсаторні механізми регуляції гемостазу.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати підтверджують ефективність та біосумісність ксенопротеза у коротко- та середньостроковій перспективі. Протягом 360 діб після імплантації не було зафіксовано ознак тромбозу, стенозу чи суттєвих порушень гемодинаміки.

Відсутність тромбозів та стабільних показників PІ і Vav свідчать, що комбінація криообробки та опромінення, ймовірно, сприяє формуванню біосумісної внутрішньої поверхні з низьким рівнем активації тромбоцитів. Подібні висновки наведені у роботах [16, 17], де ксенографти з мінімальним залишковим клітинним вмістом демонстрували високу гемосумісність навіть без застосування медикаментозної профілактики тромбозів.

Важливим спостереженням є також незначне аневризматичне розширення протеза (0,6 мм за рік), яке не супроводжувалося критичним зниженням швидкості кровотоку. Відповідно до сучасних клінічних даних, такий рівень дилатації вважається прийнятним і не потребує хірургічної корекції [18]. Пульсаційний індекс при цьому залишався в межах норми, що свідчить про збереження адекватного гемодинамічного стану в зоні імплантації.

Трансплантація судинного протеза у черевний відділ аорти кролів не супроводжувалася розвитком негативних змін з боку серцево-судинної системи

On the 7th day postoperatively, a significant prolongation of thrombin time was observed, indicating an impairment in the conversion of fibrinogen to fibrin, caused by both quantitative and qualitative changes in fibrinogen. This is confirmed by a decrease in fibrinogen level to 2.7 g/L compared with the baseline (normal) value of 3.1 g/L (Table 3).

By day 14, most parameters approached physiological values, including plasma fibrinogen levels. Inhibitory mechanisms gradually weakened: PT, aPTT, and TT returned to normal, INR decreased, and the prothrombin index (PI) increased. Subsequently, from day 30 and throughout the entire observation period (180–360 days), clinical parameters remained stable within the normal range, indicating the restoration of hemostatic homeostasis.

The obtained results are consistent with literature data regarding the impact of surgical interventions on coagulation balance in rabbits: specifically, aortic occlusion and reperfusion are associated with a reduction in the functional activity of coagulation proteins and prolongation of clotting times [14]. As is well known, PT, aPTT, and TT reflect the status of the extrinsic, intrinsic, and common pathways of the coagulation cascade, respectively [15].

Thus, in the early postoperative period (day 7) after aortic transplantation in rabbits, a transient coagulopathy develops, characterized by prolongation of PT, INR, and aPTT, along with a decrease in the prothrombin index (PI) and fibrinogen levels. By days 14–30, most parameters return to normal, indicating the restoration of functional activity of the coagulation system. During long-term follow-up (180–360 days), all parameters remain within physiological ranges, demonstrating the effectiveness of compensatory mechanisms regulating hemostasis.

DISCUSSION

The obtained results confirm the efficacy and biocompatibility of the xenograft in the short- and mid-term follow-up. During 360 days after implantation, no signs of thrombosis, stenosis, or significant hemodynamic disturbances were observed.

The absence of thrombosis and the stable values of PІ and Vav suggest that the combination of cryotreatment and irradiation likely promotes the formation of a biocompatible luminal surface with minimal platelet activation. Similar conclusions have been reported in studies [16, 17], where xenografts with minimal residual cellular content demonstrated high hemocompatibility even without pharmacological thrombosis prophylaxis.

Another important observation is the slight aneurysmal dilatation of the prosthesis (0.6 mm over one year), which was not accompanied by a critical reduction in blood flow velocity. According to current clinical data, this level of dilation is considered acceptable and does not require surgical correction [18]. The pulsatility index remained within normal limits, indicating the preservation of adequate hemodynamic status in the implantation zone.

Transplantation of a vascular prosthesis into the abdominal aorta of rabbits was not associated with any adverse changes in the cardiovascular system throughout the observation period (30, 180, and 360 days

протягом усього періоду спостереження (30, 180 та 360 доба після операції). Показники ультразвукової кардіографії – діаметри лівого шлуночка в систолу та діастолу, товщина міжшлуночкової перегородки і задньої стінки, частота серцевих скорочень, фракції викиду та скорочення – залишалися у межах фізіологічної норми. Це свідчить про відсутність гемодинамічного перевантаження, збереження адекватної насосної функції серця та нормальний рівень скоротливості міокарда. Ознак системної гемодинамічної нестабільності чи розвитку клінічної та субклінічної серцевої недостатності не виявлено.

Спостережувані результати узгоджуються з літературними даними, де зазначено, що кролики, як експериментальна модель, характеризуються стабільними ехокардіографічними параметрами у відсутності патологічних впливів. Подібні значення фракції викиду (~60%) та частоти серцевих скорочень (270–280 уд/хв) вважаються типовими для даного виду тварин і відображають нормальний рівень систолічної функції [13].

Важливим є той факт, що навіть через 360 днів після імплантації не виявлено достовірних змін маси лівого шлуночка, що свідчить про відсутність гіпертрофічних або компенсаторно-ремоделювальних процесів у міокарді. Виявлена тенденція до незначного збільшення товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка не мала статистичної значущості та, ймовірно, відображає фізіологічні адаптаційні механізми.

Це свідчить, що трансплантація ксеногенних графтів, збережених у парах рідкого азоту протягом 24 місяців, не чинить негативного впливу на морфофункціональний стан міокарда та серцево-судинну систему в цілому.

Детальний аналіз раннього післяопераційного періоду (перші 7 днів після трансплантації сегмента аорти) показав наявність транзитного порушення коагуляційного гомеостазу. Воно проявлялося у вигляді подовження протромбінового часу (ПТЧ), міжнародного нормалізованого відношення (INR) та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), а також зниження протромбінового індексу (ПІ) і концентрації фібриногену у плазмі. Такі закономірності узгоджуються з даними про ранню післяопераційну коагулопатію після великих операцій, зокрема аортальних, де на 1-шу добу відмічають зниження факторів II, VII, X та ін., а з 2-ї доби – тренд до зростання фібриногену; при цьому глобальні тести (ПТ/АЧТЧ) можуть змінюватися не завжди пропорційно біохімічним зрушенням, що відображає складну взаємодію запалення і коагуляції [19].

Механістично ці зміни підтримуються ушкодженням ендотелію, активацією комплекменту, вивільненням тканинного фактора та DAMP-сигналів, що підсилюють коагуляційний каскад і змінюють баланс антикоагулянтів/фібринолізу [20].

Для аортальної хірургії також показано, що низький рівень фібриногену в ранньому періоді асоціюється з кровотечею/трансфузіями, а цілеспрямована корекція (наприклад, концентратом фібриногену) має короточасний, але клінічно значущий ефект [21].

У проміжний період (14–30-та доба після операції) більшість показників поступово поверталися

postoperatively). Echocardiographic parameters including left ventricular diameters in systole and diastole, interventricular septum and posterior wall thickness, heart rate, ejection fraction, and fractional shortening remained within physiological limits. This indicates the absence of hemodynamic overload, preservation of adequate cardiac pumping function, and normal myocardial contractility. No signs of systemic hemodynamic instability or the development of clinical or subclinical heart failure were detected.

The observed results are consistent with literature data indicating that rabbits, as an experimental model, exhibit stable echocardiographic parameters in the absence of pathological influences. Similar values of ejection fraction (~60%) and heart rate (270–280 beats/min) are considered typical for this species and reflect a normal level of systolic function [13].

Importantly, even 360 days after implantation, no significant changes in left ventricular mass were observed, indicating the absence of hypertrophic or compensatory remodeling processes in the myocardium. The observed trend toward a slight increase in the thickness of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle was not statistically significant and likely reflects normal physiological adaptive mechanisms.

This indicates that the transplantation of xenogeneic grafts, preserved in liquid nitrogen vapor for 24 months, does not have a negative impact on the morphofunctional state of the myocardium or the cardiovascular system as a whole.

A detailed analysis of the early postoperative period (the first 7 days after aortic segment transplantation) revealed the presence of a transient disturbance of coagulation homeostasis. This was manifested by prolongation of prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), and activated partial thromboplastin time (aPTT), as well as by a decrease in the prothrombin index (PI) and plasma fibrinogen concentration. These patterns are consistent with data on early postoperative coagulopathy following major surgeries, particularly aortic procedures, where a decrease in coagulation factors II, VII, X, and others is observed on the first day, followed by a trend toward fibrinogen increase from day 2. At the same time, global tests (PT/aPTT) may not always change proportionally to biochemical shifts, reflecting the complex interplay between inflammation and coagulation [19].

Mechanistically, these changes are supported by endothelial injury, complement activation, and the release of tissue factor and DAMP signals, which enhance the coagulation cascade and alter the balance between anticoagulant and fibrinolytic pathways [20].

For aortic surgery, it has also been shown that low fibrinogen levels in the early postoperative period are associated with bleeding and transfusion requirements, and targeted correction (e.g., with fibrinogen concentrate) produces a short-term but clinically significant effect [21].

During the intermediate period (days 14–30 postoperatively), most parameters gradually returned to reference values, indicating the restoration of physiological balance between procoagulant and anticoagulant mechanisms and the resolution of the acute phase response. Similar trajectories have been described in studies on vascular and major orthopedic/thoracic surgery, showing a reduction in inflammatory-coagulation

до референтних значень, що свідчить про відновлення фізіологічного балансу між прокоагулянтними та антикоагулянтними механізмами і «вимикання» гострої фази. Такі траєкторії описані в роботах із судинної та великої ортопедичної/торакальної хірургії (зменшення запально-коагуляційної активації, нормалізація фібриногену й глобальних тестів у динаміці) [22].

У віддаленому спостереженні (180–360 діб) параметри системи згортання залишалися стабільними та не виходили за межі норми, що підтверджує формування ефективної компенсаторної регуляції та відсутність віддалених порушень гемостазу після трансплантації. Загальні огляди та клінічні серії з великих судинних втручань не фіксують систематичних відхилень коагуляції через 6–12 міс у пацієнтів без інфекції, злоякісності або повторних операцій [22].

Отримані нами клініко-лабораторні спостереження – рання транзитрна коагулопатія з подовженням ПТЧ/INR/АЧТЧ і зниженням фібриногену, подальша нормалізація на 14–30-ту добу та стабільність на 180–360-ту добу – повністю узгоджуються з сучасними уявленнями про запально-коагуляційну відповідь на великі судинні операції [19, 21, 22].

Таким чином, довготривале зберігання ксенографтів у парах рідкого азоту не мало негативного впливу ні на перебіг трансплантації, ні на функціональність судинних протезів та організму загалом.

Результати демонструють перспективність використання даного типу ксенографтів для реконструкції судин, що відкриває шлях до подальших доклінічних досліджень. Стабільність серцевих показників протягом року після операції є позитивним прогностичним фактором, який дозволяє розглядати подібні імпланти як потенційно безпечні для довготривалого використання.

ВИСНОВКИ

Результати досліджень свідчать про високу біосумісність і стабільність функціональних властивостей судинних ксенографтів. Судинні ксенопротези після тривалого зберігання продемонстрували добру функціональність, відсутність тромбогенності та адекватну інтеграцію. Незважаючи на варіацію довжини трансплантованих протезів (2–7 см), серед усіх тварин гострі тромбози або клінічно значущі стенотичні зміни не були виявлені. Упродовж 360 діб діаметр ксенографту збільшився на 19%, що складало $3,8 \pm 0,2$ мм, а швидкість кровотоку в графті зменшилась на 25% ($51,7 \pm 7,6$ см/с), PI – $1,32 \pm 0,24$. Це підтверджує відсутність його критичної дилатації чи стенозу, хоча можливе формування незначного аневризматичного розширення.

Гемодинамічні параметри протягом року після трансплантації судинного протеза залишалися стабільними, без патологічних змін у серці чи судинах. На всіх етапах (30, 180 та 360 діб) параметри лівого шлуночка (діаметри, товщини стінок, частота серцевих скорочень, EF, FS) залишалися в межах норми – без ознак дилатації, гіпертрофії, дисфункції або перевантаження серця. Серцева насосна функція залишалась стабільною – ударний об'єм, фракції та об'ємні показники відповідають фізіологічним нормам видового стандарту, тобто, хірургічне втручання не викликало системного негативного впливу на функцію серця,

activation and normalization of fibrinogen levels and global coagulation tests over time [22].

In long-term follow-up (180–360 days), coagulation system parameters remained stable and within normal limits, confirming the development of effective compensatory regulation and the absence of late hemostatic disturbances after transplantation. General reviews and clinical series of major vascular interventions report no systematic coagulation abnormalities at 6–12 months in patients without infection, malignancy, or reoperations [22].

Our clinical-laboratory observations early transient coagulopathy with prolongation of PT/INR/aPTT and decreased fibrinogen, followed by normalization by days 14–30 and stability at 180–360 days are fully consistent with current understanding of the inflammatory-coagulation response to major vascular surgery [19, 21, 22].

Thus, long-term storage of xenografts in liquid nitrogen vapor had no negative impact on either the course of transplantation or the functionality of the vascular prostheses and the organism as a whole.

The results demonstrate the promising potential of this type of xenograft for vascular reconstruction, paving the way for further preclinical studies. The stability of cardiac parameters throughout one year postoperatively represents a positive prognostic factor, supporting the consideration of such implants as potentially safe for long-term use.

CONCLUSIONS

The study results indicate high biocompatibility and stability of the functional properties of vascular xenografts. Vascular xenoprostheses, even after long-term storage, demonstrated good functionality, absence of thrombogenicity, and adequate integration. Despite variations in the length of the transplanted grafts (2–7 cm), no acute thromboses or clinically significant stenotic changes were observed in any of the animals. Over 360 days, the graft diameter increased by 19%, reaching 3.8 ± 0.2 mm, while blood flow velocity within the graft decreased by 25% (51.7 ± 7.6 cm/s), and the pulsatility index (PI) was 1.32 ± 0.24 . These findings confirm the absence of critical dilation or stenosis, although the formation of a minor aneurysmal expansion cannot be excluded.

Hemodynamic parameters remained stable throughout one year after vascular prosthesis transplantation, with no pathological changes observed in the heart or vessels. At all time points (30, 180, and 360 days), left ventricular parameters including diameters, wall thicknesses, heart rate, ejection fraction (EF), and fractional shortening (FS) remained within normal limits, showing no signs of dilation, hypertrophy, dysfunction, or cardiac overload. Cardiac pumping function remained stable stroke volume, functional fractions, and volumetric parameters were within species-specific physiological norms. This indicates

а протез не став тригером для судинно-серцевих ускладнень.

Внутрішня поверхня ксенопротезів, збережених у парах рідкого азоту не викликала небезпечної активації згортальної системи і дозволяла забезпечити нормальний кровотік через протез без використання медикаментозної антикоагуляції. Гематологічні тестові показники показали короточасну коагулопатію з повним відновленням до нормальних значень на 14–30-ту добу, що свідчить про відновлення гомеостазу. На етапах 180–360 днів показники не відрізнялися від норми – підтвердження компенсаційної реакції системи згортання крові. Отримані результати роблять перспективним подальше вивчення таких ксенопротезів для застосування у клінічній реконструктивній судинній хірургії.

that the surgical intervention did not exert a systemic adverse effect on cardiac function, and the prosthesis did not act as a trigger for cardiovascular complications.

The luminal surface of xenografts preserved in liquid nitrogen vapor did not induce dangerous activation of the coagulation system and allowed for normal blood flow through the prosthesis without the use of pharmacological anticoagulation. Hematological test results indicated a transient coagulopathy, with full restoration to normal values by days 14–30, reflecting the reestablishment of hemostatic homeostasis. At the 180–360 day time points, parameters remained within normal limits, confirming the compensatory response of the coagulation system. These results highlight the prospective potential for further investigation of such xenografts for use in clinical reconstructive vascular surgery.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Morota T., Takamoto S. In situ replacement with cryopreserved homografts for infected aortic prostheses. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2009. Vol. 110, № 1. P. 17–20.
2. Batt M., Magne J.L., Alric P., Muzj A., Ruotolo C., Ljungstrom K.G., et al. In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: early and midterm results. *Journal of Vascular Surgery*. 2003. Vol. 38, № 5. P. 983–989. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00554-8](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00554-8)
3. Lesèche G., Castier Y., Petit M.D., Bertrand P., Kitzis M., Mussot S. et al. Long-term results of cryopreserved arterial allograft reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of the abdominal aorta. *Journal of Vascular Surgery*. 2001. T. 34, № 4. P. 616–622. DOI: <https://doi.org/10.1067/mva.2001.116107>
4. Fiala R., Kochová P., Kubíková T., Cimman R., Tonar Z., Špatenka J. et al. Mechanical and structural properties of human aortic and pulmonary allografts do not deteriorate in the first 10 years of cryopreservation and storage in nitrogen. *Cell and Tissue Banking*. 2019. T. 20, № 2. P. 221–241. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10561-019-09762-x>
5. Jashari R., Bouzet V., Alcaraz Blanco M.J., Oleffe A., Lecocq E., Mastrobuoni S. Vascular allografts for clinical application in Europe: assessment of 30 years of experience with vascular tissue banking in Brussels. *Cell and Tissue Banking*. 2023. T. 24, № 3. P. 613–625. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10561-022-10063-z>
6. Georges G., Allard B., Dakkak M., Nourissat G., Febrer G. Appraising 5 years in activity of the largest public Canadian vascular graft bank. *Journal of Vascular Surgery*. 2021. T. 74, № 3. P. 972–978. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.02.022>
7. Špaček M., Měřička P., Janoušek L., Štädler P., Adamec M., Vlachovský R. et al. Current vascular allograft procurement, cryopreservation and transplantation techniques in the Czech Republic. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019. T. 28, № 4. P. 529–534. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/90037>
8. Golemovic M., Skific M., Haluzan D., Pavic P., Golubic Cepulic B. Ten-year experience with cryopreserved vascular allografts in the Croatian Cardiovascular Tissue Bank. *Cell and Tissue Banking*. 2022. T. 23, № 4. P. 807–824. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10561-022-09992-6>
9. Antonopoulos C.N., Papakonstantinou N.A., Hardy D., Lyden S.P. Editor's Choice – Cryopreserved Allografts for Arterial Reconstruction after Aorto-Iliac Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019. T. 58, № 1. P. 120–128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.03.003>
10. Сандомирський Б.П., Бизов Д.В., Михайлова І.П., та ін. Спосіб підготовки ксеногенних артерій для судинного протезування: пат. 68379 Україна: МПК A61L 27/00, A01N 1/02. Заявник та патентовласник ІПКіК НАН України; № u201110193; заявл. 19.08.2011; опубл. 26.03.2012, Бюл. № 6.
11. Hu Y. T., Pan X. D., Zheng J., Ma W. G., Sun L. Z. In vitro and in vivo evaluation of a small-caliber coaxial electrospun vascular graft loaded with heparin and VEGF. *International Journal of Surgery*. 2017. №44. P. 244–249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijvs.2017.06.077>
12. Зацаринний Р.А., Хоменко О.Ю., Стадник Є.А., Смирнова К.С., Пташекас Ю. Методики визначення протромбінового часу за Квіком та Овреном: можливості та обмеження (огляд літератури). *Медицина невідкладних станів*. 2024. № 20 (5). С. 409–416. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.5.2024.1741>

REFERENCES

1. Morota T., Takamoto S. In situ replacement with cryopreserved homografts for infected aortic prostheses. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2009;110(1):17–20.
2. Batt M., Magne J.L., Alric P., Muzj A., Ruotolo C., Ljungstrom K.G., et al. In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: early and midterm results. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38(5):983–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00554-8](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00554-8)
3. Lesèche G., Castier Y., Petit M.D., Bertrand P., Kitzis M., Mussot S., et al. Long-term results of cryopreserved arterial allograft reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of the abdominal aorta. *Journal of Vascular Surgery*. 2001;34(4):616–22. DOI: <https://doi.org/10.1067/mva.2001.116107>
4. Fiala R., Kochová P., Kubíková T., Cimman R., Tonar Z., Špatenka J., et al. Mechanical and structural properties of human aortic and pulmonary allografts do not deteriorate in the first 10 years of cryopreservation and storage in nitrogen. *Cell and Tissue Banking*. 2019;20(2):221–41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10561-019-09762-x>
5. Jashari R., Bouzet V., Alcaraz Blanco M.J., Oleffe A., Lecocq E., Mastrobuoni S. Vascular allografts for clinical application in Europe: assessment of 30 years of experience with vascular tissue banking in Brussels. *Cell and Tissue Banking*. 2023;24(3):613–25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10561-022-10063-z>
6. Georges G., Allard B., Dakkak M., Nourissat G., Febrer G. Appraising 5 years in activity of the largest public Canadian vascular graft bank. *Journal of Vascular Surgery*. 2021;74(3):972–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.02.022>
7. Špaček M., Měřička P., Janoušek L., Štädler P., Adamec M., Vlachovský R., et al. Current vascular allograft procurement, cryopreservation and transplantation techniques in the Czech Republic. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019;28(4):529–34. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/90037>
8. Golemovic M., Skific M., Haluzan D., Pavic P., Golubic Cepulic B. Ten-year experience with cryopreserved vascular allografts in the Croatian Cardiovascular Tissue Bank. *Cell and Tissue Banking*. 2022;23(4):807–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10561-022-09992-6>
9. Antonopoulos C.N., Papakonstantinou N.A., Hardy D., Lyden S.P. Editor's Choice – Cryopreserved Allografts for Arterial Reconstruction after Aorto-Iliac Infection: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019;58(1):120–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.03.003>
10. Sandomyrskyi B.P., Byzov D.V., Mykhailova I.P., et al. Method for preparing xenogenic arteries for vascular prosthetics: Patent 68379 Ukraine: IPC A61L 27/00, A01N 1/02. Applicant and patent holder – Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine, National Academy of Sciences of Ukraine; No. u201110193; filed 2011 Aug 19; published 2012 Mar 26. Bull. No. 6. (in Ukrainian).
11. Hu Y.T., Pan X.D., Zheng J., Ma W.G., Sun L.Z. In vitro and in vivo evaluation of a small-caliber coaxial electrospun vascular graft loaded with heparin and VEGF. *International Journal of Surgery*. 2017;44:244–249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijvs.2017.06.077>
12. Zatsarynyi R.A., Khomenko O.Y., Stadnik Y.E., Smirnova K.S., Ptashkas Yu. Methods for determining prothrombin time by Quick and Owren: possibilities and limitations (literature review). *Emergency Medicine*. 2024;20(5):409–16. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.5.2024.1741>

13. Behmanesh R., Nasrolahzadeh-Masouleh M., Khaksar E., Bokaie S. Measurement of echocardiographic ejection fraction reference values and evaluation between body weight and ejection fraction in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Iranian Journal of Veterinary Surgery*. 2022. Vol. 17, № 1. P. 24–32. DOI: <https://doi.org/10.30500/IVSA.2022.297124.1274>
14. Giglia T.M., Massicotte M.P., Tweddell J.S., Barst R.J., Bauman M., Erickson C.C. et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013. T. 128, № 24. P. 2622–2703. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000436140.77832.7a>
15. George L., Lambert M. Coagulation cascade and fibrinolysis pathway: assessment in the laboratory. *Springer Nature Link*. 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-30352-9_20
16. Chen J., Zhang D., Wu L.P., Zhao M. Current Strategies for Engineered Vascular Grafts and Vascularized Tissue Engineering. *Polymers*. 2023. T. 15, № 9. P. 2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym15092015>
17. Li J., Chen X., Hu M., Wei J., Nie M., Chen J. et al. The application of composite scaffold materials based on decellularized vascular matrix in tissue engineering: a review. *Biomedical Engineering Online*. 2023. T. 22, № 1. P. 62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12938-023-01120-z>
18. Bian Q., Chen J., Weng Y., Li S. Endothelialization strategy of implant materials surface: The newest research in recent 5 years. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*. 2022. T. 20. P. 22808000221105332. DOI: <https://doi.org/10.1177/22808000221105332>
19. Lison S., Weiss G., Spannagl M., Heindl B. Postoperative changes in procoagulant factors after major surgery. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011. T. 22, № 3. P. 190–196. DOI: <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328343f7be>
20. Costantini T., Kornblith L., Pritts T., Coimbra R. The intersection of coagulation activation and inflammation after injury: what you need to know. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2023. Vol. 96, № 3. P. 347–356. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000004190>
21. Solomon C., Hagl C., Meyer N. Time course of haemostatic effects of fibrinogen concentrate administration in aortic surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2013. Vol. 110, № 6. P. 947–956. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aes576>
22. Adam D.J., Ludlam C.A., Ruckley C.V., Bradbury A.W. Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing operation for ruptured and nonruptured infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*. 1999. T. 30, № 4. P. 641–650. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70103-5](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70103-5)
13. Behmanesh R., Nasrolahzadeh-Masouleh M., Khaksar E., Bokaie S. Measurement of echocardiographic ejection fraction reference values and evaluation between body weight and ejection fraction in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Iranian Journal of Veterinary Surgery*. 2022;17(1):24–32. DOI: <https://doi.org/10.30500/IVSA.2022.297124.1274>
14. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(24):2622–703. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000436140.77832.7a>
15. George L, Lambert M. Coagulation cascade and fibrinolysis pathway: assessment in the laboratory. *Springer Nature Link*. 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-30352-9_20
16. Chen J, Zhang D, Wu LP, Zhao M. Current strategies for engineered vascular grafts and vascularized tissue engineering. *Polymers*. 2023;15(9):2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym15092015>
17. Li J, Chen X, Hu M, Wei J, Nie M, Chen J, et al. The application of composite scaffold materials based on decellularized vascular matrix in tissue engineering: a review. *Biomedical Engineering Online*. 2023;22(1):62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12938-023-01120-z>
18. Bian Q, Chen J, Weng Y, Li S. Endothelialization strategy of implant materials surface: the newest research in recent 5 years. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*. 2022;20:22808000221105332. DOI: <https://doi.org/10.1177/22808000221105332>
19. Lison S, Weiss G, Spannagl M, Heindl B. Postoperative changes in procoagulant factors after major surgery. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011;22(3):190–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328343f7be>
20. Costantini T, Kornblith L, Pritts T, Coimbra R. The intersection of coagulation activation and inflammation after injury: what you need to know. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2023;96(3):347–56. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000004190>
21. Solomon C, Hagl C, Meyer N. Time course of haemostatic effects of fibrinogen concentrate administration in aortic surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(6):947–56. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aes576>
22. Adam DJ, Ludlam CA, Ruckley CV, Bradbury AW. Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing operation for ruptured and nonruptured infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*. 1999;30(4):641–50. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70103-5](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70103-5)

Перспективи подальших досліджень

Визначення морфологічних особливостей ксенографтів після тривалого зберігання та трансплантації у судинне русло становить подальший науковий інтерес для встановлення термінів початкового кальцинозу судин.

Конфлікт інтересів

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

Дотримання етичних норм

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при Інституті проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (витяг з Протоколу № 2 від 25 січня 2012 р.). Протокол розроблено на основі «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, 2007), та гармонізовано з вимогами «Європейської

Prospects for further research

The determination of morphological features of xenografts after long-term preservation and transplantation into the vascular bed is of further scientific interest for establishing the timing of early vascular calcification

Conflict of interest

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 submitted materials or that have sponsored the conducted research.

Ethics statement

The comprehensive research program was reviewed and approved by the Bioethics Committee of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (excerpt from Protocol No. 2 of January 25, 2012). The protocol was developed on the basis of the «General Principles of Animal Experiments» adopted by the 3rd National Congress on Bioethics (Kyiv, 2007), and harmonized with

конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/EEC (1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження».

the requirements of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, 1986), the Directive 86/609/EEC of the Council of Europe (1986), and the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 «On the Protection of Animals from Cruelty».

Використання штучного інтелекту

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

Use of Generative Artificial Intelligence

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

Первинні дані та матеріали

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

Data availability statement

The authors of the manuscript explicitly declare that the work used the results of their own experimental research, which were systematically organized and analyzed by the authors. The primary data include aggregated indicators, laboratory results, experimental protocols, and derived quantitative measures. All materials are stored in the research group's archive and can be provided upon reasonable request to the corresponding author, in compliance with ethical standards and legal restrictions.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Вплив низьких температур та екстрактів серця і селезінки на процеси некроїзації і регенерації міокарду, судин та хряща», номер державної реєстрації 0217U003336, термін виконання: 2012–2016 рр., керівник – завідувач відділу, доктор медичних наук, професор Б.П. Сандомирський.

Funding information

Funding: This work was financed by the State Budget of Ukraine. The article represents a fragment of the planned research project of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, entitled «The influence of low temperatures and extracts of the heart and spleen on the processes of necrosis and regeneration of the myocardium, vessels, and cartilage», State registration number 0217U003336, project duration: 2012–2016, project leader – Head of Department, Doctor of Medical Sciences, Professor B.P. Sandomirskyi.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Шевченко Євген Віталійович – асистент кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України,
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: evgeniy.v.shevchenko@karazin.ua
моб.: +38 (057) 372-19-08

Внесок автора: концепція та дизайн роботи, формулювання мети, збір даних та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту статті, формулювання висновків.

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Shevchenko Yevhen Vitaliyovych – Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases 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: evgeniy.v.shevchenko@karazin.ua

mob.: +38 (057) 372-19-08

Author's contribution: concept and design of the work, formulation of the goal, data collection and interpretation of the obtained results, writing the text of the article, formulation of conclusions.

Chyzh Mykola Oleksiiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of the Cryobiology and

Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
е-mail: n.chizh@ukr.net
моб.: +38 (097) 361-68-61

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: t.lyadova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь у обговоренні отриманих результатів, редагування тексту статті.

Матвієнко 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;

е-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
моб.: +38 (050) 161-98-36

Внесок автора: 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; 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;

е-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: підбір літературних джерел, написання тексту статті

Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavka Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;

е-mail: n.chizh@ukr.net

tel.: +38 (097) 361-68-61

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

Liadova Tetyana Ivanivna – Doctors 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, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: selection of literary sources, participation in the discussion of the obtained 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;

е-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
tel.: +38 (050) 161-98-36

Author's contribution: 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; 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;

е-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: selection of literary sources, writing the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.05.2025

Отримано після рецензування
Received after review
08.07.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-06>
УДК: 576.8+616-022.1:355.4:616-001-089 9



Ускладнення в естетичній хірургії. Можливості профілактики та лікування

Цівенко О.І., <https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua

Сьомака Р.А., <https://orcid.org/0009-0001-9117-6479>, e-mail: rom.semaka@gmail.com

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

Complications in aesthetic surgery. Possibilities for prevention and treatment

Tsivenko O.I., <https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>, e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua

Somaka R.A., <https://orcid.org/0009-0001-9117-6479>, e-mail: rom.semaka@gmail.com

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

Ключові слова:

гіпертрофічний рубець, серома, інфекція післяопераційної рани, периферична артеріальна оклюзія, некроз шкіри, надмірне скорочення шкіри, фіброз підшкірно-жирової клітковини, пошкодження нерва.

Для кореспонденції:

Цівенко Олексій Іванович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра хірургічних хвороб;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua

© Цівенко О.І., Сьомака Р.А., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Сучасний етап розвитку медицини характеризується формуванням більш вузьких напрямків різних дисциплін, зокрема й хірургії, що дає можливість концентрувати наукові досягнення, набутий на сьогоднішній досвід діагностики, лікування та профілактики захворювань, і готувати високопрофесійних фахівців з даного напрямку медицини. Одним з таких прикладів є естетична хірургія, це суто специфічний напрямок розвитку й надання послуг, але в ній домінуючими є основи загальної хірургії і, головне, на дані послуги спостерігається прогресуюче зростання попиту в усьому світі.

Враховуючи специфіку мети звернення за естетичною медичною допомогою, ускладнення, які можуть розвинути, потребують вирішення медичних і психо-емоційних проблем.

Мета роботи – аналіз наукової літератури щодо частоти розвитку найбільш частих ускладнень раннього післяопераційного періоду в естетичній хірургії, їх особливостей, лікування та профілактики.

Матеріали і методи. Було опрацьовано відкриті джерела наукової літератури, зокрема Pub Med/MEDLINE, Scopus, Web of science за останні 8 років, результати клінічних досліджень для узагальнення та аналізу відомостей щодо епідеміології, етіопатогенезу й лікуванню післяопераційних ускладнень в естетичній хірургії.

Результати і обговорення. Дані значної кількості опрацьованих робіт свідчать про те, що в усьому світі, особливо в країнах з високим рівнем життя, попит на проведення естетичних медичних послуг впевнено зростає. Але разом із цим спостерігається збільшення частоти розвитку ускладнень після проведення даних медичних процедур, не виключаючи хірургічні методи корекції. Найчастіше розвиваються такі ускладнення як запальні інфільтрати й інфекція в зоні післяопераційної рани, серома, периферична артеріальна оклюзія, надмірне скорочення та некроз шкіри, фіброз підшкірно-жирової клітковини, пошкодження нерва, гіпертрофічні рубці. Етіологія та патогенез даних ускладнень мають значні відмінності, тригерами для їх розвитку є місцеві й загальні, зокрема і аутоімунні фактори, що зумовлює застосування різних методів лікування та профілактики.

Висновки. На основі даних, представлених у науковій літературі, можна зробити висновок про значне збільшення кількості естетичних оперативних втручань протягом останнього десятиріччя, і цей факт пояснює суттєве зростання частоти розвитку післяопераційних ускладнень. Враховуючи особливості та відмінності естетичної хірургії, наукові дослідження в розробці нових методів профілактики та лікування післяопераційних ускладнень є вкрай актуальними й важливими.

Для цитування:

Цівенко О.І., Сьомака Р.А. Ускладнення в естетичній хірургії. Можливості профілактики та лікування. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 4(55). С. 567–583. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-06>

Keywords:

hypertrophic scar, seroma, postoperative wound infections, peripheral arterial occlusion, skin contraction, skin necrosis, subcutaneous tissue fibrosis, nerve injury.

For correspondence:

Tsivenko Oleksii Ivanovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Surgical
Diseases;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua

© Tsivenko O.I., Somaka R.A., 2025

ABSTRACT

Background. The modern stage of medicine development is characterized by creation of special surgery departments that makes sense in concentration of scientific research and the experience of diagnostic treatment and prevention health problems and preparation highly qualified specialists this department of medicine. One of the field of medicine is plastic surgery that is specific and has its own peculiarities where the basis principles came from general surgery and we can observe the rise demand worldwide every year in consumption of aesthetic operations and procedures. Nevertheless considering a specific mindset patients who wants to undergo aesthetic procedures the complications that could take place may need to solve medical and psychological problems.

Purpose – to evaluate scientific literature in order to make a review of a prevalence most frequent early postoperative complications in plastic surgery and peculiarities of treatment and prevention.

Materials and methods. Open sources of scientific literature were processed (MEDLINE, Pub Med, Scopus, Web of science) for the last 8 years; clinical trails to analyse epidemiology pathogenesis and treatment early postoperative complications in plastic surgery.

Results. The date of the most popular resources worked out worldwide shows that demand in aesthetic procedures and operations are rising in popularity especially in the countries with high living standards. But as a matter of fact we have rising rate of complications after performing aesthetic surgery.

Most prevalent we can observe inflammatory infiltrates, postoperative wound infections, seroma, peripheral arterial occlusion, skin contraction, skin necrosis, subcutaneous tissue fibrosis, nerve injury, hypertrophic scars. Etiology and pathogenesis of these complications are different, the triggers forcing their development have local common and autoimmune mechanisms that determines various methods prevention and treatment.

Conclusions. On the basis of date, presenting in scientific literature we can conclude about significant increase aesthetic operations and procedures during last decades, that may explain rising the frequency of complications. Taking in account special peculiarities and differences plastic aesthetic surgery procedures and operations, scientific research and development new methods of treatment and prevention complications are very actual and essential.

For citation:

Tsivenko OI, Somaka RA. Complications in aesthetic surgery. Possibilities for prevention and treatment. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(4(55)):567–583. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-06>

ВСТУП

Бурхливий розвиток медицини та хірургії характеризуються впровадженням у клінічну практику не тільки нових методів лікування, а і значним розширенням можливостей в хірургічній корекції патологічних станів. Одним з таких напрямків сучасної хірургії, а коректніше сказати, мультидисциплінарного вирішення проблеми є естетична медицина, в якій хірургічні втручання є провідними. Ми є свідками зростаючого попиту на естетичні медичні втручання не тільки по медичним показанням, а головним чином нестримним бажанням людей до досконалості, виправлення похибок матінки природи й відповідності сучасним «стандартам краси», як на особисту думку пацієнта, так і максимально довгому періоду збереження молодості, привабливості та сексуальності. І це стосується як жіночої так і чоловічої populacy [1–3]. Що і зумовлює зростаючий попит на дані послуги та стимулює подальший розвиток даного напрямку медицини. Сьогодні сформувалися три провідних стратегії розвитку естетичної медицини, а саме – у США робиться акцент на високотехнологічний догляд і діагностику за допомогою штучного

INTRODUCTION

Rapid development medicine and surgery as a fact characterizes implementation in clinical practice not only new methods of treatment, but extending new possibilities of surgical disorders correction. One of the modern surgery direction is plastic aesthetic surgery. We could be witnesses of gaining this kind of medicine in popularity for the medical prescriptions but mostly as a desire people to the complete perfection and to correct «nature's mistakes». Seeking changes that can help person to be in top fashion look, to keep youthfulness, attractiveness, sexuality as long as possible are the consequence of easy undergoing aesthetic operations. Rising demand for the ladies and gentlemen in aesthetic medicine is taking place today worldwide, that stimulate further development industry [1–3].

Today, three leading strategies in the development of aesthetic medicine have emerged: in the United States, the focus is on high-tech care and diagnostics using artificial intelligence; in Europe, nano-fat grafting, bioremodeling, eco-friendly solutions, and the rapidly growing popularity of male aesthetics are taking the lead; in the UAE, there is a combination of luxury and advanced

інтелекту; у Європі – нано-жирові трансплантації, біоределювання, екологічні рішення, й високими темпами набуває популярності чоловіча естетика; в ОАЕ – поєднання розкоші та передових технологій з широким використанням 3D візуалізації та терапію збагаченою плазмою.

За останні 10 років у всьому світі, а також і в Україні, спостерігається значне зростання кількості естетичних операцій та процедур, пов'язаних з корекцією зовнішності [2–4]. За останні десятиріччя значно збільшилась кількість клінік пластичної хірургії і косметології й вітчизняних пластичних хірургів, що зумовило появу нової лікарської спеціальності в номенклатурі професій «Хірургія пластична» та відповідно кваліфікаційних вимог і спеціалізації.

Психологічний вплив соціальних мереж призвів до того, що пацієнти різного віку та статі з легкістю приходять в клініки естетичної медицини та вимагають від хірурга змінити зовнішність або повернути молодість, втрачену з роками. Пацієнти наполягають на проведенні естетичних операцій, вважаючи їх не складними – вони дійсно в більшості випадків є мініінвазивними, не враховуючи той факт, що для естетичної хірургії притаманні такі ж ускладнення як і для загальної хірургії. Пацієнти без особливих вагань та довгих роздумів лягають на операційний стіл, де на них очікує часто довготривалий наркоз та серйозне втручання в системи гомеостазу організму. Сьогодні існує безліч методів та засобів зміни зовнішності в пластичній хірургії та косметології, що розроблені зарубіжними та українськими хірургами, які постійно вдосконалюються.

На перший погляд більшість ускладнень пластичної хірургії не несуть загрозу життю та здоров'ю пацієнта, але значно впливають на психічний стан, соціалізацію та працездатність. І навпаки – робота лікаря естетичної медицини, виконана без ускладнень, зберігає та покращує стосунки подружжя пацієнта, гармонізує інтимні стосунки та нормалізує психологічну атмосферу в родині, виступаючи оберегом. У юних пацієнтів – підвищує самооцінку та лікує депресію, так звана «психологічна корекція скальпелем», покращує соціалізацію та статус серед однолітків.

Відповідно до цього, зростає кількість ускладнень [4, 5]. На відміну від численних методів оперативних технік та способів, описаних в багатьох статтях та монографіях, методів профілактики та лікування ускладнень, які б враховували особливості естетичних операцій, розроблено не достатньо, також суттєво бракує й алгоритмів діагностики того чи іншого ускладнення. Отже залишається значна кількість невирішених питань та дискусійних точок зору щодо діагностики, лікування та профілактики того чи іншого ускладнення.

Мета роботи – аналіз наукової літератури щодо частоти розвитку найбільш частих ускладнень раннього післяопераційного періоду в естетичній хірургії, їх особливостей, лікування та профілактики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було опрацьовано відкриті джерела наукової літератури, зокрема Pub Med\MEDLINE, Scopus, Web of science за ключовими словами: «гіпертрофічний

technologies, with extensive use of 3D visualization and platelet-rich plasma therapy.

For the last decade globally particular in Ukraine we can observe significant growth quantity of aesthetic operations and procedures [2–4]. The fact of increasing numbers of Ukrainian plastic surgeons and special aesthetic clinics has noticed for the last 10–15 years. A new medical profession appeared in Ukrainian nomenclature of specialty and as a consequence qualifications requirements «Plastic Surgery» respectively.

Psychological influence of social media resulted easy undergoing plastic operations for people different ages and various comorbidities who come to the clinics demanding from surgeons to change their look, to turn the back time and to restore youthfulness. Patients insist to perform different aesthetic procedures and operations, taking in mind easiness and simpleness, concerning them completely safe.

Actually most aesthetic operations and procedures are minimally invasive and have short rehabilitation period, but sometimes have the same serious complications as a general surgery. Patients often without hesitations are ready to undergo aesthetic operations and general anesthesia not thinking about risks and deeply intervention in body homeostasis.

Today we have a lot of methods and technics for face and body perfection that are constantly developing in Ukrainian European and American plastic surgery.

At first sight most complications in plastic surgery do not threaten people's life and health but always have powerful psychological impact, socialization and public adaptation. And otherwise doctors performance in aesthetic medicine that has done without complications with high professional level, improve relationship between marriage, harmonize sexual life and satisfaction, enhancing psychological understanding each other in couple. In young patients increases self-esteem, decreases depression level as it calls «psychological scalpel correction» and improves adaptation between age – mates.

According to this we have a rise rate of complications [4, 5]. Nevertheless, among numerous of books about methods and tricks in plastic surgery performance, there is serious lack of tutorials about treatment and prevention complications. Algorithms of diagnostic side effects and unwanted complications in aesthetic surgery are insufficient too. As a conclusion, we have many unsolved debatable questions and necessity to make further clinical research to develop more sophisticated protocols of diagnostic, prevention and treatment complications after aesthetic plastic surgery.

Objective – to analyze the scientific literature weather to find out the prevalence of most popular postoperative complications in aesthetic surgery, to understand the etiology and pathogenesis early postoperative complications, their peculiarities treatment and prevention.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Open sources of literature for the last 8 years from Scopus, Web of science, MEDLINE, Pub Med that contain scientific clinical research of epidemiology, pathogenesis,

рубець», «келоїд», «серома», «інфекція післяопераційної рани», «переферійна артеріальна оклюзія», «некроз шкіри», «надмірне скорочення шкіри», «фіброз підшкірно-жирової клітковини», «пошкодження нерва» за останні 8 років, результати клінічних досліджень для узагальнення та аналізу відомостей щодо епідеміології, етіопатогенезу й сучасних методів лікування післяопераційних ускладнень та їх профілактики в естетичній хірургії.

РЕЗУЛЬТАТИ

Протягом всієї історії розвитку хірургії головними завданнями, які необхідно вирішити при виконанні оперативного втручання є розсічення та з'єднання розсічених або ушкоджених тканин. Розсічення забезпечує доступ або усунення патологічного осередка, а з'єднання тканин – відновлення анатомічної цілісності й фізіологічної спроможності. Незважаючи на вражаючі, навіть революційні досягнення у розвитку хірургії, і сьогодні, навіть під час проведення операції надсучасною роботизованою системою, етапи розсічення та з'єднання тканин залишаються невід'ємними під час втручання. Накопичений досвід та численні дослідження довели значну залежність процесів загоєння рани від обраного методу дисекції. Чим менше травмуючий чинник, тим більш сприятливі умови для перебігу репаративних процесів. Це зумовлює пошуки «ідеального скальпеля», який би розсікав тканини без, або з найменшим латеральним ушкодженням і забезпечував коагуляцію, щоб краї рани були неушкодженими та була відсутня кровотеча. Отримані на сьогодні дані переконливо доводять, що універсального методу фізичної дисекції та коагуляції немає. Незалежно від методу або типу енергетичної установки в основі розсічення лежить пошкодження тонкої зони біологічної тканини під впливом високих температур або механічної енергії [4, 6–8]. Проблема атравматичного, безкровного розсічення тканин є ключовим завданням хірургії, оскільки її вирішення забезпечить найбільш сприятливі умови для перебігу репаративних процесів.

Процес загоєння ран дуже складний і залежить від тісної взаємодії багатьох факторів. Безумовно ці процеси значно відрізняються в різних тканинах та мають свої особливості. В даній роботі ми зробили акцент на післяопераційних ранах шкіри. Нормальне загоєння шкірних ран відбувається внаслідок складної і багатоступеневої взаємодії між імунною системою, кератиноцитами та дермальними клітинами. Кожний тип клітин вносить сигнали, які керують нормальними фазами загоєння ран. Ці фази включають гемостаз (хвилини або години після операційної травми), запалення (дні 1–3), проліферацію та загоєння (дні 4–21) та, нарешті, ремоделювання рани-рубця (дні 21–365) [8]. Порушення регуляції будь-якої з цих подій може призвести до уповільненого загоєння ран та потенційного утворення хронічних виразок та/або надмірного рубцювання. Отримані результати імуногістохімічних досліджень показали, що ключова точка переходу лежить між запальною та проліферативною фазами, саме в цей період значно зростають ризики для розвитку різних ускладнень перебігу репаративних процесів [9–11].

diagnostic, prevalence and treatment of the early postoperative complications in plastic surgery with a key words: hypertrophic and keloid scar, seroma, surgical site infection, peripheral arterial occlusion, skin necrosis, excessive skin contraction, fibrosis of subcutaneous fat tissue, nerve damage have been worked out.

RESULTS

During all the history of surgery development, the prevalence task that should be done, is to dissect tissues, to manipulate and finally to connect the tissues. Without dissections it's impossible to solve the pathological problem, and the connection is logical end of the operation in order to restore anatomy and physiology of the tissues. Although today we have highly advanced technologies including robot's surgery, artificial intelligence, we still have the main rule – to dissect, to manipulate and to connect the tissues.

Accumulated experience and numerous of clinical researches have proved the meaningful correlation healing processes from the dissection method that has been chosen. The less trauma – the better environment for healing. That moves surgeon to search for the «ideal scalpel» with minimum or without traumatization tissues at all when dissect and as additional option – to coagulate bleeding. Nevertheless scientific date, collected today evidences that we do not have the ideal dissector and coagulator tissues in contemporary surgery. No matter which method or energy devise we can choose to cut the tissues we always destroy the biological structures under the influence of high temperatures or mechanical energy [4, 6–8]. The problem of non-traumatic, bloodless tissues dissection in surgery is a crucial point to conduct further research that could provide most favorable environment for reparation processes.

Wound healing is a very complicated mechanism that dependent of close cooperation of many factors. Normal skin healing takes place as a result of multistage cooperation between immune system, keratinocytes and fibroblasts. Every type of cells secretion the signaling molecules that regulate stages of normal healing. It stages includes homeostasis from first second during several hours after trauma), inflammatory stage (1–3 days), proliferation stage (4–21 days) and remodeling stage (21–365 days) [8]. Irregularity any of this stages could lead to slowing wound healing and potential chronic ulcer or pathological scar formation. The received immunohistochemical research showed that the key transforming point is between inflammatory and proliferation stage. Precisely at this stage significantly rises risks for developing various complications of reparation processes [9–11].

Any surgical procedure, including plastic surgery, carries the risk of complications. The patient must understand that although the likelihood of such outcomes is minimal, it still exists, and they are consciously accepting a certain level of risk. It is important to note that, in the vast majority of cases, these are healthy individuals undergoing surgery not because it is the only or most

Будь-яка хірургічна процедура, зокрема пластична операція, має ризики ускладнень. Пацієнт має розуміти, що можливість такого розвитку подій, хоч і мінімальна, але існує, і він свідомо йде на деякий ризик. Необхідно мати на увазі, що в переважній більшості це здорові люди, які йдуть на операцію не тому що це єдиний метод лікування, або найбільш ефективний, а тому що мають бажання позбутися якихось вад, які не впливають у більшості випадків на загальний стан здоров'я. Тому дуже значущою в післяопераційному періоді є психоемоційна складова, бо пацієнт у своїй уяві вже має образ кінцевого результату, виходячи із своєї уяви краси та досконалості й в підсвідомості немає місця навіть найменшим негативним наслідкам, а тим більше ускладненням. До найпоширеніших мінусів пластичної хірургії можна віднести нереалістичні очікування пацієнта стосовно результатів оперативного втручання. Це зумовлює необхідність проведення в доопераційному періоді роз'яснення всіх можливих сценаріїв. Лікар і пацієнт мають обговорити всі аспекти майбутньої операції, разом спрогнозувати очікуваний ефект від хірургічної корекції. В іншому випадку отриманий результат може призвести до небажаного розчарування пацієнта та значних проблем.

Все викладене має надзвичайну актуальність для проведення втручань і, головне, отримання бажаних результатів хірургічної корекції в естетичній медицині. Адже одним із головних принципів естетичної хірургії є те, що всі оперативні й консервативні дії в післяопераційному періоді направлені на нівелювання слідів інвазії, щоб створити враження – краса і досконалість є природженими, а не наслідком майстерності хірурга і ефективності сучасних косметичних процедур. Отже які післяопераційні ускладнення перебігу репаративних процесів найчастіше стають на заваді втіленню синергічних бажань естетичного хірурга та пацієнта? Найчастіше в практиці зустрічаються: гіпертрофічні, а в подальшому можлива їх трансформація в келоїдні рубці, сероми, інфекція післяопераційної рани, периферійна артеріальна оклюзія, некроз шкіри, надмірне скорочення шкіри, фіброз підшкірно-жирової клітковини, пошкодження нерва [9–12]. Знання особливостей етіопатогенезу даних ускладнень є підґрунтям для профілактики та їх лікування в пластичній хірургії та косметології.

Гіпертрофічний та келоїдний рубці. Будь-яке хірургічне втручання лишає після себе рубець, це є неминучим наслідком розрізу поверхні шкіри з подальшими маніпуляціями і ушиванням рани. Але в пластичній хірургії вигляд рубця, його розмір має радикальне значення. Інколи втручання не проводиться, оскільки може залишити після себе рубець, що ризикує зіпсувати естетичний результат операції. Кожного року в економічно розвинutih країнах близько 100 млн людей страждають від появи рубців, які не відповідають естетичним запитам і фізіологічним станам [2, 3, 5]. Перш за все це стосується гіпертрофічної і келоїдної їх трансформацій.

Процеси загоєння рани починаються з ремоделювання через декілька тижнів після розсічення тканин і можуть тривати до одного року. Це значною мірою зумовлено міофібробластами, які розвиваються з фібробластів у відповідь як на механічну напругу, так

effective treatment method, but because they wish to eliminate certain imperfections that, in most cases, do not affect their overall health.

Therefore, the psycho-emotional component plays a crucial role in the postoperative period. The patient already envisions the final result based on their personal perception of beauty and perfection and subconsciously leaves no room for even the slightest negative outcomes let alone complications. One of the most common drawbacks of plastic surgery is the patient's unrealistic expectations regarding the outcome of the procedure. This highlights the importance of thoroughly discussing all possible scenarios during the preoperative period.

The doctor and patient must discuss every aspect of the upcoming surgery and collaboratively predict the expected outcome of the surgical correction. Otherwise, the actual result may lead to unwanted disappointment and significant issues.

All of this is highly relevant for both performing the intervention and achieving the desired outcomes in aesthetic surgery. After all, one of the key principles of aesthetic surgery is that all surgical and non-surgical actions in the postoperative period are aimed at eliminating traces of invasion to create the impression that beauty and perfection are natural, not the result of a surgeon's skill or modern cosmetic procedures.

So, what postoperative complications in the course of reparative processes most often hinder the realization of the synergistic goals shared by the aesthetic surgeon and the patient?

Most of all we can observe in practice: hypertrophic scar, or keloid, seroma, postoperative infections, peripheral arterial occlusion, skin necrosis, skin contraction, subcutaneous tissue fibrosis, nerve injury [9–12]. Knowing peculiarities of etiology and pathogenesis this complications is the key point in prevention and treatment their successfully in aesthetic medicine.

Hypertrophic and keloid scars. Any surgical intervention, including plastic surgery, inevitably leaves a scar. This is an unavoidable consequence of incising the skin surface, followed by manipulation and suturing. However, in plastic surgery, the appearance and size of the scar are critically important. In some cases, a procedure may be avoided entirely if there's a risk the resulting scar could compromise the aesthetic outcome. Every year, about 100 million people in economically developed countries experience scarring that does not meet aesthetic or physiological expectations [2, 3, 5], particularly in cases of hypertrophic and keloid scars.

Wound healing begins with the remodeling phase a few weeks after tissue incision and may continue for up to a year. This process is largely driven by myofibroblasts, which evolve from fibroblasts in response to mechanical tension and TGF- β signaling. These cells are responsible for wound contraction and mark the transition from

і на сигналізацію TGF- β , і відповідають за скорочення рани та знаменують собою перехід від грануляційної тканини до рубця, що включає уповільнення ангиогенезу та еволюцію колагену III типу у грануляційній тканині на більш міцний та еластичний колаген I типу. Також встановлено, що повністю зрілі рубці повертаються лише до 80% своєї первісної міцності на розрив [12]. Частота виникнення гіпертрофічного рубця 30–90% [13, 14]. Але слід зазначити, що в загальній хірургії гіпертрофічний рубець в більшості випадків не розглядається як ускладнення, тому що у пацієнта є розуміння необхідності очікування відповідного часового проміжку, щоб послідовно пройшли усі етапи загоєння/формування рубця, а це може бути досить тривалий період, інколи декілька місяців. В естетичній хірургії ситуація інша – у більшості пацієнтів має місце очікування після зняття пов'язки 100% результату (максимальний естетичний ефект без жодного сліду втручання).

Гіпертрофічні рубці створюють суттєві косметичні й функціональні проблеми – такі як рубцові контрактури, інколи больові відчуття, зуд, що значною мірою впливає на фізіологічні функції, якість життя та психологічне здоров'я пацієнтів [2]. Розвиток гіпертрофічних рубців пов'язаний з багатьма факторами – починаючи з типу шкіри, расової належності, характеристик травмуючого агента та інше [13, 14]. Але ж як правило вони виникають при порушенні процесу загоєння рани після травми, особливо після термічної. Дуже важливо досягти балансу в усіх фазах загоєння тканин. Синтез та деградація екстрацелюлярного матриксу мають бути врівноваженими, інакше процес загоєння буде затриманий й порушений, і, як наслідок, може виникнути гіпертрофічний рубець. Пролонгована та надмірна запальна реакція призводить до підвищення активності фібробластів, які продукують забагато екстрацелюлярного матриксу. В цій фазі дегрануляція тромбоцитів сприяє секреції та активації трансформуючого фактора росту β (TGF- β), особливо TGF- β 1, TGF- β 2, тромбоцит-асоційованого фактора росту PDGF, інсуліноподібного фактора росту (IGF-1), епідермального фактора росту (EGF). Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), що продукується епідермальними клітинами, є позитивним регулятором ангиогенезу, тому підвищена його експресія призводить до надлишків капілярного росту та завищеного синтезу колагену I типу, і як наслідок, до формування надлишкової рубцевої тканини [14].

Імунна система також бере участь у загоєнні ран. Т-хелпери (CD4) є головними регуляторними клітинами в цьому процесі. CD4 Th-1 клітини продукують інтерферон, гаммаглобулін і інтерлейкін IL-12, що здатні послаблювати фіброгенез. IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 здатні посилювати фібропроліферацію, в той час, як IL-10 є антипроліферативним. Ці цитокіни є невід'ємною частиною регуляторного механізму проліферації фібробластів, синтезу екстрацелюлярного матриксу, ангиогенезу та реепітелізації [9, 12–14]. Родина матриксних металопротеїназ (MMP) також відіграє важливу роль у регуляції формування екстрацелюлярного матриксу, ремоделюванні та деградації колагену I та III типів. MMP здатні зменшувати фазу запалення в процесі загоєння, знижуючи активність хемокінів [14].

granulation tissue to scar tissue. This involves slowing angiogenesis and converting type III collagen into stronger, more elastic type I collagen. Mature scars regain only about 80% of their original tensile strength [12].

The incidence of hypertrophic scarring ranges from 30% to 90% [13, 14]. In general surgery, hypertrophic scars are not usually considered complications, as patients understand that scar maturation is a lengthy process that may take several months. In aesthetic surgery, however, patients often expect a perfect result immediately after the dressing is removed maximum aesthetic effect with no visible signs of intervention.

Hypertrophic scars can cause significant cosmetic and functional problems, including contractures, pain, and itching, which affect physiological functions, quality of life, and psychological well-being [2]. The development of such scars is linked to various factors, including skin type, race, characteristics of the injury, and more [13, 14]. Typically, they result from impaired wound healing, especially after burns.

Achieving balance in all phases of tissue healing is crucial. Extracellular matrix synthesis and degradation must be well-regulated; otherwise, healing is delayed and disrupted, leading to hypertrophic scars. Prolonged and excessive inflammation increases fibroblast activity, causing overproduction of extracellular matrix components. During this phase, platelet degranulation activates and secretes growth factors such as TGF- β 1, TGF- β 2, PDGF, IGF-1, and EGF. Epidermally produced VEGF, a positive regulator of angiogenesis, when overexpressed, leads to excess capillary growth and excessive type I collagen synthesis, contributing to excessive scar formation [14].

The immune system also plays a role in wound healing. T-helper cells (CD4) are key regulatory cells in this process. CD4 Th1 cells produce interferon, gamma globulin, and IL-12, which suppress fibrogenesis. IL-4, IL-5, IL-6, and IL-13 promote fibroproliferation, whereas IL-10 is antiproliferative. These cytokines regulate fibroblast proliferation, extracellular matrix synthesis, angiogenesis, and reepithelialization [9, 12–14].

Matrix metalloproteinases (MMPs) also play an important role in regulating extracellular matrix formation, collagen remodeling, and degradation. MMPs reduce inflammation during healing by lowering chemokine activity [14].

Research has identified several etiopathogenetic factors that affect reparative skin processes, such as decorin a proteoglycan component of the dermal matrix. Its levels are reduced in hypertrophic and keloid scars. By binding TGF- β , decorin neutralizes it, reducing collagen, fibronectin, and glycosaminoglycan synthesis. Due to its antiproliferative properties, decorin shows promise as a future treatment for hypertrophic scars. Periostin, a protein synthesized in the extracellular matrix, is found in higher concentrations in hypertrophic and keloid scars compared to normal tissue. Microcirculation disorders and resulting hypoxia are also associated with hypertrophic and keloid scar formation [12, 13, 15, 16].

Promising modern approaches to the prevention and treatment of hypertrophic scars include photodynamic therapy (laser, IPL), local injections and applications of regenerating agents (hyaluronic acid, polynucleotides,

Проведені дослідження виявили низку етіопатогенетичних чинників, які безпосередньо впливають на перебіг репаративних процесів у шкірі, а саме: декорин – протеоглікановий компонент дермального матриксу. Кількість його знижена у келоїдних та гіпертрофічних рубцях. Зв'язуючись з TGF- β , він нейтралізує його і, тим самим, зменшує стимуляцію синтезу колагену, фібронектину і глікозаміногліканів. Антипроліферативні властивості декорину роблять його перспективним у майбутньому як субстанцію для лікуванні гіпертрофічних рубців. Періостин – протеїн, що синтезується екстрацелюлярним матриксом, також виявляється у підвищеній кількості в гіпертрофічних та келоїдних рубцях порівняно з нормальними тканинами. Порушення процесів мікроциркуляції та, як наслідок цього – гіпоксія, асоціюється з формуванням гіпертрофічних та келоїдних рубців [12, 13, 15, 16].

На сьогодні перспективними напрямками в профілактиці та лікуванні гіпертрофічних рубців є фотодинамічна терапія (лазер, IPL), ін'єкції та аплікації регенерантів місцево (гіалуронова кислота, полінуклеотиди, пептиди), використання ботулотерапії, місцеве застосування силіконових пластирів [17–22].

На теперішній час проведено небагато досліджень, присвячених проблемі запобігання розвитку й лікуванню гіпертрофічних рубців у естетичній хірургії. Середній період спостереження в проаналізованих роботах ($n = 14$), в яких використовувалася комбінована інтралезіональна терапія (TAC-X), становив приблизно 11 місяців (діапазон 1–24 місяці). Діапазон зареєстрованих частот рецидивів становив 7,5–23,3%. Шість досліджень з використанням різних комбінованих внутрішньоосередкових схем повідомили про 0% рецидивів протягом періоду спостереження (TAC-5FU, TAC-BTX, TAC-BLM, TAC-CRY). Три дослідження не повідомили про частоту рецидивів. Хоча ефективність комбінованої терапії зазвичай оцінювалась за допомогою шкал рубців, але оцінка рецидиву в дослідженнях комбінованої терапії непослідовна та неадекватна, з укороченими періодами спостереження. Оскільки рецидив рубця може з'явитися протягом одного року після лікування, необхідно довгострокове спостереження (18–24 місяці) для характеристики рецидиву при лікуванні патологічного рубця з використанням різних внутрішньоосередкових агентів. Актуально також суворе виконання режиму носіння компресійної білизни пацієнтами відразу після операції протягом місяця, що значно знижує відсоток ускладнень. Стандартизовані періоди спостереження та звіти про частоту рецидивів є невід'ємною частиною подальшого розуміння цих методів лікування та покращення догляду за пацієнтами [23, 24].

Серома. Це друге за частотою розвитку ускладнення й воно виникає у 10,9–12,8% пацієнтів у післяопераційному періоді [9, 10, 25, 26]. Перші часи після операції можуть призвести до ініціації формування сероми, особливо ризику її розвитку зростають при значній площі рани, та використання розчинів Кляйна у великій кількості для гідропрепарування. Цей етап операції супроводжується пошкодженням капілярів, дрібних лімфатичних судин та взагалі клітин, які формують тканину, що розсікається під час виконання розрізу, та призводить до потрапляння й накопичення

peptides), botulinum toxin treatments, and the use of silicone patches [17–22].

Currently, few studies focus specifically on preventing and treating hypertrophic scars in aesthetic surgery. Among 14 analyzed studies using combined intralesional therapy (TAC-X), the average follow-up was approximately 11 months (range: 1–24 months). Reported recurrence rates ranged from 7.5% to 23.3%. Six studies using different combinations (TAC-5FU, TAC-BTX, TAC-BLM, TAC-CRY) reported 0% recurrence during follow-up. Three studies did not report recurrence rates. Though the efficacy of combination therapy is typically evaluated with scar rating scales, recurrence assessments were often inconsistent and inadequate, with short follow-up periods. Since scar recurrence can occur within one year after treatment, long-term monitoring (18–24 months) is necessary to accurately evaluate outcomes.

It is also important for patients to strictly follow post-op care instructions, such as wearing compression garments continuously for one month after surgery, as this significantly reduces complications. Standardized follow-up periods and consistent reporting on recurrence rates are essential for further understanding and improving patient care [23, 24].

Seroma. This is the second most common postoperative complication, occurring in 10.9% to 12.8% of patients during the postoperative period [9, 10, 25, 26]. In the early days following surgery, seroma formation can be initiated, particularly when the wound area is large or when significant volumes of Klein's solution are used for hydrodissection. This phase of surgery is associated with damage to capillaries, small lymphatic vessels, and tissue cells that are disrupted during the incision process, which results in fluid accumulation within the surgical cavity.

рідини у порожнині рани. От же серома – це локальне накопичення ранового ексудату, який складається з крові, лімфи, внутрішньо- та міжклітинної рідини. Найбільш часто вона розвивається як ускладнення після усіх видів мамопластики, абдомінопластики, реконструктивних втручань, ліпосакції в так званих «мертвих просторах» та «кишенях», які є результатом розшарування тканин у ході операції. Серома виникає у випадку, коли дренивання операційної рани недостатнє й не ефективне, або відсутнє взагалі [25–27]. Виникає у перші 2–3 тижні після операції, найчастіше діагностується формування сероми на 11 день після операції [26, 27]. Виникнення сероми, як правило, може призвести до затягування процесу загоєння післяопераційної рани, значно підвищує ризик інфекції, а у разі імплант-асоційованої хірургії – може призвести до втрати імплантів. Пацієнти, що палять та мають зайву масу тіла, більш схильні до виникнення сероми, також підвищений ризик мають пацієнти з більшими розмірами імплантів грудної залози [27–29]. Лікування сероми передбачає пункцію та аспірацію рідини та дренивання порожнини. В окремих випадках при рецидивах виконується повторне оперативне втручання з ревізією рани та закриттям «мертвих просторів» та «кишень». Зрозуміло, що розвиток цього ускладнення та особливості і період, необхідний для проведення лікування, можуть призвести не тільки до відтермінування отримання кінцевого результату, а й стати причиною незадовільного естетичного результату. Тому профілактика розвитку сероми полягає у дотриманні таких правил: адекватний й надійний гемостаз – операційне поле повинно бути «сухим», дотримання принципів анатомічності при ушиванні рани з ліквідацією «мертвих просторів» та «кишень» і проведення адекватного дренивання, а в ранньому післяопераційному періоді обов'язкова апаратна й, за показаннями, інструментальна ревізія рани. Перспективними напрямками профілактики є моніторинг у ранньому післяопераційному періоді (УЗД зони операції поверхневим датчиком), удосконалення методів дренивання. Сучасним методом лікування є пункція під контролем УЗД з подальшим дрениванням з підтриманням негативного тиску та бандажування зони операції/післяопераційної рани різними способами [26–29].

Інфекція післяопераційної рани. Практично всі втручання в естетичній хірургії відносяться до так званих «чистих» операцій, тобто вони не передбачають маніпуляцій на органах, що містять умовно-патогенну мікрофлору. Численні дослідження, які присвячені вивченню даного ускладнення в хірургічній практиці, та проведені в різних країнах світу, свідчать, що навіть за суворого дотримання принципів асептики повністю уникнути контамінації хірургічних ран під час операції не вдається. Доведено, що розвиток інфекції в рані залежить не тільки від наявності бактеріального чинника, а й від низки місцевих та загальних факторів. Ризики виникнення післяопераційної інфекції, незважаючи на стерильні умови проведення оперативного втручання, сучасні антисептичні засоби та проведення антибіотикопрофілактики, все ж таки існують в пластичній та реконструктивній хірургії і становлять приблизно 3% [4, 5, 30, 31]. При мініінвазивних

A seroma is a localized accumulation of wound exudate composed of blood, lymph, and intracellular/interstitial fluids. It most frequently develops as a complication after all types of mammoplasty, abdominoplasty, reconstructive surgeries, and liposuction particularly in so-called «dead spaces» or «pockets» created by tissue separation during the procedure. Seromas tend to form when postoperative wound drainage is insufficient, ineffective, or entirely absent [25–27].

Seromas typically appear within the first 2 to 3 weeks after surgery, with the most common diagnosis occurring on the 11th postoperative day [26, 27]. Their presence can delay the wound healing process, significantly increase the risk of infection, and in implant-associated procedures, may even result in implant loss. Smokers and overweight patients are more prone to developing seromas, as are those with larger breast implants [27–29].

Treatment of seromas involves aspiration of the fluid via puncture and drainage of the cavity. In recurrent cases, surgical revision is performed to inspect the wound and close off any «dead spaces» or «pockets». Clearly, the development of this complication and the treatment period it requires can not only delay achieving the final result but may also lead to an unsatisfactory aesthetic outcome.

Therefore, prevention of seroma formation includes adherence to the following principles: achieving adequate and reliable hemostasis to ensure a «dry» surgical field; anatomical wound closure that eliminates «dead spaces» and «pockets»; and effective drainage. In the early postoperative period, instrumental and device-assisted wound inspection is mandatory where indicated.

Promising preventive approaches include: early postoperative monitoring (e.g., ultrasound of the surgical area using a superficial probe) and improvement of drainage methods. A modern treatment method involves ultrasound-guided aspiration followed by drainage with negative pressure, along with compression of the surgical or postoperative area using various techniques [26–29].

Surgical Site Infection. Virtually all interventions in aesthetic surgery fall under the category of «clean» procedures, meaning they do not involve manipulation of organs that contain conditionally pathogenic microflora. Numerous studies conducted worldwide on this complication in surgical practice have shown that even with strict adherence to aseptic principles, complete avoidance of surgical wound contamination during operations is not achievable. It has been proven that the development of wound infections depends not only on the presence of bacteria but also on a number of local and systemic factors.

Despite sterile surgical conditions, modern antiseptics, and the use of antibiotic prophylaxis, the risk of postoperative infection still exists in plastic and reconstructive surgery and is estimated at approximately 3% [4, 5, 30, 31]. In minimally invasive procedures such as the use of injectable fillers this rate varies from 0.04% to 0.2% [31].

хірургічних маніпуляціях, наприклад при використанні ін'єкційних філерів, цей показник коливається в межах 0,04–0,20% [31]. Часто це пов'язано з тим, що в ході цих оперативних втручань відбувається підвищене розтягування тканин, тиск на них, або зменшення артеріального живлення, венозного та лімфатичного відтоку, особливо у випадку препарування або гідро-препарування, виділенні шкірних та шкірно-апоневротичних клаптів. Це в свою чергу призводить до ішемії та порушення кровообігу й трофіки післяопераційних зон рани, підвищуючи ризики довготривалого загоєння та розвитку інфекційних ускладнень [30, 32]. Виникнення післяопераційної гематоми, формування сероми може стати причиною інфекційних ускладнень, оскільки в естетичній хірургії намагаються не зловживати коагуляцією і не залишати лігатури в рані з метою гемостазу, оскільки це призводить до набряків та довготривалого реабілітаційного періоду, а також часто до незадоволення пацієнта естетичним результатом. Ризики, як правило, зростають у випадку присутності хронічних осередків інфекцій, у пацієнтів з імуносупресією, цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою та серцевою недостатністю, хронічними захворюваннями шкіри та підшкірно-жирової основи, при прийомі деяких медикаментів на тривалій або постійній основі (антикоагулянти, нестероїдні протизапальні засоби, глюкокортикоїди, моноклональні антитіла).

Профілактика розвитку інфікування післяопераційної рани ґрунтується на ретельній підготовці до операції, аналізі даних анамнезу, тимчасовій відміні препаратів, які мають імуносупресивну дію. Важливим напрямком є виявлення та своєчасна санація хронічних осередків інфекції перед втручанням. Ретельно підібрана й коректно проведена антибіотикопрофілактика до, під час та після операції або процедури також дозволяють мінімізувати ризики розвитку інфекції [30–32]. Перспективним є розробка антисептичних засобів, що мінімально подразнюють тканини та максимально ефективно попереджають розвиток інфекції, також використання місцево-ін'єкційних засобів, які активують імунітет безпосередньо у зоні, де планується втручання, до операції і в ранньому післяопераційному періоді.

Периферична артеріальна оклюзія. Ін'єкції аутологічного жиру, плазмогелю, філерів на основі гіалуронової кислоти, кальцію гідроксіапатиту з метою омолодження є найбільш популярними методами в естетичній медицині сьогодення. Дякуючи нескладним методам введення та коротким періодам реабілітації, вони вважаються достатньо безпечними засобами в естетичній хірургії та косметології, але ризик розвитку ускладнень даного малоінвазивного втручання існує, і найчастіше розвивається саме периферична артеріальна оклюзія, тому що саме ін'єкційне введення зумовлює загрозу потрапляння сторонніх речовин у просвіт артерії. За даними досліджень дане ускладнення зустрічається у 0,02% випадків і може привести до тяжких наслідків [31, 32]. Також враховуючи постійне зростання популярності таких процедур та операцій – ці ускладнення набувають все більшої актуальності. Згідно з Міжнародною Спільнотою Естетичних Пластичних хірургів (ISAPS) ін'єкції аутологічного жиру в ділянку обличчя

This is often related to increased tissue stretching, pressure, or compromised arterial supply and impaired venous and lymphatic drainage, especially during dissection or hydrodissection, and during the mobilization of skin or skin-aponeurotic flaps. These conditions may lead to ischemia and impaired blood flow and trophism in postoperative wound areas, increasing the risk of delayed healing and infectious complications [30, 32].

Postoperative hematoma or seroma formation may also contribute to infectious complications. In aesthetic surgery, surgeons tend to minimize the use of coagulation and avoid leaving ligatures in the wound for hemostasis, as this may cause swelling, prolonged recovery, and, frequently, patient dissatisfaction with the aesthetic outcome.

The risks typically increase in the presence of chronic infection foci, in immunosuppressed patients, and in individuals with diabetes, hypertension, heart failure, chronic skin and subcutaneous tissue diseases, or those taking long-term or permanent medications such as anticoagulants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and monoclonal antibodies.

Prevention of postoperative wound infections is based on thorough preoperative preparation, comprehensive history analysis, and temporary discontinuation of immunosuppressive medications. An important aspect is identifying and timely treating chronic infection foci prior to surgery. Properly selected and correctly administered antibiotic prophylaxis before, during, and after the procedure also helps to minimize the risk of infection [30–32].

Promising directions include the development of antiseptic agents that are minimally irritating to tissues but highly effective at preventing infections, as well as the use of local injection-based products that stimulate immunity directly in the planned surgical area, both before and during the early postoperative period.

Peripheral Arterial Occlusion. Injections of autologous fat, plasma gel, hyaluronic acid-based fillers, and calcium hydroxyapatite for rejuvenation are currently among the most popular methods in aesthetic medicine. Thanks to their relatively simple administration techniques and short recovery periods, these interventions are considered fairly safe in aesthetic surgery and cosmetology. However, the risk of complications still exists—most notably peripheral arterial occlusion. This is because the injection process itself carries the risk of introducing foreign substances into an artery. According to research, this complication occurs in approximately 0.02% of cases and can lead to severe consequences [31, 32].

With the growing popularity of such procedures, these complications are becoming increasingly relevant. According to the International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS), facial autologous fat injections rank seventh in popularity among all aesthetic procedures and surgeries worldwide [2, 3, 34].

займають 7 місце за популярністю серед естетичних процедур та операцій в усьому світі [2, 3, 34]. Описані випадки виникнення некротичних змін тканин обличчя при оклюзії а. facialis та її гілок (а. labialis inferior, а. labialis superior, а. angularis, а. darsalis nasi) також а. supratrochlearis, а. supraorbitalis. На привеликий жаль описано випадки оклюзії а. ophthalmica під час виконання даного втручання, що призводить до порушення зору або до сліпоти й інвалідизації. Зустрічаються випадки розвитку неврологічних симптомів, таких як втрата свідомості, афазія, парез, головний біль, парестезія. В деяких випадках виникають загрози для життя ускладнення у вигляді ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневої артерії і навіть смерті після введення філерів на основі гіалуронової кислоти та аутологічного жиру. Більшість ускладнень виникають при введенні філера за допомогою голки – 64,7%, менше – при використанні тупокінцевої канюлі – 35,3% [34]. Частіше симптоми ускладнення з'являються безпосередньо після введення протягом однієї години (66%), у проміжку часу від 2 до 23 годин (24%), після 24 годин (10%) [33, 34]. Профілактика та лікування артеріальних оклюзій має починатися вже на етапі консультації пацієнтів: з ретельного відбору, врахування протипоказань та супутніх захворювань, цільового вибору місця й методу введення, інструменту для проведення втручання, визначення об'єму речовини, яку планується вводити. Необхідно уникати небезпечних ділянок з магістральними судинно-нервовими комплексами, віддавати перевагу меншим об'ємам препарату, використовувати по можливості тупокінцеві канюлі. При складних ситуаціях вважаємо обов'язковим проведення доплерографії для точного визначення локалізації судинно-нервових структур і суворе дотримання техніки проведення втручання. Вже при сумнівній появі симптомів якомога швидше надати необхідну допомогу: масаж, теплі компреси, гіалуронідаза (місцево й системно), стрептокіназа, судинорозширюючі міцелі та системні засоби, тромболітики, дезагреганти та прямі і непрямі антикоагулянти, а також симптоматичні методи лікування. За показаннями проводиться ретробульбарне введення гіалуронідази [34, 35]. Тобто навіть таке малоінвазивне втручання потребує ретельної підготовки й максимальної індивідуалізації. Перспективним є розробка алгоритму з використанням невідкладної артеріографії та миттєвого введення тромболітичних засобів, що дозволить уникнути незворотніх наслідків та мінімізувати період відновлення.

Безпосередньо з периферичною артеріальною оклюзією пов'язаний розвиток *некрозу шкіри*. У пластичній хірургії та естетичній косметології некроз шкіри (частота виникнення до 0,02%) може виникати як наслідок несвоєчасної або неефективної терапії артеріальних оклюзій, викликаних введенням філерів [34] й аутологічного жиру, або як самостійне ускладнення, оскільки шкіра під час проведення операцій може піддаватися таким маніпулятивним прийомам як надмірне розтягування, тиск, перерозподіл і критичне порушення кровопостачання та венозного і лімфатичного витоку, формування клаптів на судинній ніжці. Це звичайно створює значні порушення кровообігу шкіри в ранньому та пізньому

There have been documented cases of necrotic tissue changes in the face due to occlusion of the facial artery and its branches (inferior and superior labial arteries, angular artery, dorsal nasal artery), as well as the supratrochlear and supraorbital arteries. Unfortunately, there have also been reports of ophthalmic artery occlusion during such procedures, which can lead to visual impairment, blindness, or permanent disability. Some patients have developed neurological symptoms such as loss of consciousness, aphasia, paresis, headache, and paresthesia. In severe cases, life-threatening complications such as ischemic stroke, pulmonary embolism, and even death have occurred following the injection of hyaluronic acid fillers or autologous fat.

The majority of complications (64.7%) occur when fillers are injected using a needle, and less frequently (35.3%) when a blunt-tipped cannula is used [34]. Most symptoms appear within one hour after the procedure (66%), between 2 and 23 hours (24%), or after 24 hours (10%) [33, 34].

Prevention and treatment of arterial occlusions should begin at the consultation stage through careful patient selection, consideration of contraindications and comorbidities, targeted selection of injection sites and techniques, proper choice of instruments, and precise determination of the injection volume. It is essential to avoid high-risk areas with major neurovascular bundles, prefer smaller volumes of injectable substances, and use blunt-tipped cannulas whenever possible.

In complex cases, Doppler ultrasound should be performed to accurately locate vascular and nerve structures, and strict adherence to injection technique is crucial. At the first sign of suspicious symptoms, immediate intervention is required: massage, warm compresses, hyaluronidase (locally and systemically), streptokinase, vasodilators (local and systemic), thrombolytics, antiplatelet agents, and direct or indirect anticoagulants, along with symptomatic therapy. Retrobulbar hyaluronidase injection is indicated when necessary [34, 35].

In summary, even such minimally invasive interventions demand thorough preparation and maximal individualization. A promising development would be the creation of a protocol involving emergency arteriography and immediate thrombolytic administration, which could prevent irreversible outcomes and shorten the recovery period.

Skin Necrosis. Peripheral arterial occlusion is directly associated with the development of skin necrosis. In plastic surgery and aesthetic cosmetology, skin necrosis (with an incidence of up to 0.02%) may occur as a consequence of delayed or ineffective treatment of arterial occlusions caused by the injection of fillers [34] or autologous fat. It can also develop as an independent, non-mediated complication. During surgery, the skin is often subjected to manipulation such as excessive stretching, pressure, redistribution, and critical impairment of arterial blood flow, as well as venous and lymphatic drainage. This includes flap creation on vascular pedicles, which disrupts skin circulation during both the early and late postoperative periods. Postoperative tissue

післяопераційних періодах (цьому додатково сприяє післяопераційний набряк тканин) і значно підвищує ризики розвитку некрозу й септичних ускладнень.

У роботах описано випадки некрозу ділянки–реципієнта при фолікулярній трансплантації волосся [36]. Також можливі некротичні зміни шкіри після агресивних, великих за об'ємом ліпосакцій, особливо з використанням ультразвукових методів проведення операції [37–39].

Перспективним є діагностика ранніх проявів за допомогою інфрачервоного термографа, що виявить та сформує показання для раннього проведення терапії судинорозширюючими препаратами, дезагрегантами, антикоагулянтами, регенерантами, та барокамерою.

Надмірне скорочення шкіри. Це ускладнення не є загрозою для життя та не супроводжується порушенням здоров'я пацієнта. У звичайній хірургії воно навіть не завжди вважається за ускладнення. Але в пластичній хірургії неочікуване й надмірне скорочення шкіри після операції може звести на нуль усі зусилля фахівця покращити зовнішність пацієнта, а навпаки зробити неестетичним вигляд тієї чи іншої ділянки обличчя або тіла, в такому випадку втрачається сенс самої операції. Одним із таких ускладнень є надмірне скорочення шкіри після черезшкірної нижньої блефаропластики, яке призводить до ектропіону, частота виникнення якого складає 0,24% [40]. Також до ектропіону може призвести агресивний глибокий пілінг обличчя, виконаний за допомогою CO₂ лазера, або комбінацією фенолу з кротонною олією [41–43]. Профілактикою надмірного скорочення шкіри після черезшкірної блефаропластики є чітка розмітка перед операцією у пацієнта сидячи, для того щоб зберігалось природне положення повік, також важливо помірно висікати зайву шкіру нижньої повіки і використовувати кантопексію. Деякі автори рекомендують висікати не більше 4–6 мм шкіри повік для запобігання ектропіону [40]. Сучасні методи профілактики полягають в детальній доопераційній розмітці/моделюванні фрагменту шкіри, який підлягає висіченню у різних положеннях тіла пацієнта, урахуванні особистих властивостей/характеристик шкіри, попередньому ущільненню шкіри повік, підвищенню її еластичності за допомогою місцевих ін'єкцій з використанням регенерантів (гіалуронова кислота, пептиди, полінуклеотиди).

Фіброз підшкірно-жирової клітковини. Дане ускладнення також не характеризується загрозою для здоров'я та життя пацієнта, але в естетичній хірургії може призвести до погіршення естетичного вигляду ділянки на якій проводилось втручання. Частота виникнення 0,01–1,00%, до того ж він вважається негативним результатом після операції або процедури в естетичній хірургії. Це ускладнення проявляється нерівними контурами шкіри, підшкірними тяжами та впадинами, що з'являються як у ранньому, так і пізньому післяопераційному періодах. Пальпаторно – це ущільнення підшкірно-жирової клітковини, бугристість, тяжі, подекуди вузлові утворення. Частіше за все такі ускладнення виникають після ліпосакції [3, 4, 37, 38], оскільки робота канюлею наносить травму підшкірно-жирової клітковини, загоєння якої може відбуватися нерівномірно. Особливо це стає помітно у пацієнтів з тонким

edema further exacerbates this condition and significantly increases the risk of necrosis and septic complications.

Cases of skin necrosis in the recipient area during follicular hair transplantation have been reported in the literature [36]. Necrotic skin changes are also possible following aggressive, high-volume liposuction procedures—particularly when ultrasonic liposuction methods are used [37–39].

A promising diagnostic tool for early detection of necrosis is infrared thermography, which allows for timely identification of at-risk areas and guides early intervention. This may include treatment with vasodilators, antiplatelet agents, anticoagulants, regenerative agents, and the use of hyperbaric oxygen therapy.

Excessive Skin Contraction. This complication is not life-threatening and does not affect the patient's overall health. In general surgery, it is not always even classified as a complication. However, in plastic surgery, unexpected and excessive skin contraction after an operation can completely negate a specialist's efforts to enhance a patient's appearance, and instead make certain facial or body areas look unaesthetic—thus defeating the purpose of the surgery.

One such complication is excessive skin contraction following transcutaneous lower blepharoplasty, which can lead to ectropion. The incidence of ectropion after this procedure is approximately 0.24% [40]. Ectropion can also result from aggressive deep facial peels using a CO₂ laser or phenol combined with croton oil [41–43].

Prevention of this complication specifically, excessive skin contraction after transcutaneous blepharoplasty requires precise preoperative marking while the patient is in a seated position to preserve the natural alignment of the eyelids. It is also important to excise only a moderate amount of lower eyelid skin and to use canthopexy when necessary. Some authors recommend removing no more than 4–6 mm of eyelid skin to prevent ectropion [40].

Modern prevention methods include detailed preoperative marking and modeling of the skin fragment to be excised, assessed in different patient positions, taking into account individual skin characteristics. Preoperative skin conditioning is also beneficial improving eyelid skin firmness and elasticity using local injections of regenerative agents such as hyaluronic acid, peptides, and polynucleotides.

Fibrosis of Subcutaneous Fat Tissue. This complication is also not life-threatening or hazardous to the patient's health, but in aesthetic surgery, it can significantly impair the aesthetic appearance of the area where the procedure was performed. Its incidence ranges from 0.01% to 1%. It is considered an unsatisfactory outcome following surgery or a procedure in aesthetic practice.

The complication typically presents as uneven skin contours, subcutaneous bands, and depressions that may appear both in the early and late postoperative periods. On palpation, these manifest as areas of induration in the subcutaneous fat layer, nodularity, or the presence of firm bands and sometimes nodular formations.

Such complications most frequently occur after liposuction [3, 4, 37, 38], as the action of the cannula causes trauma to the subcutaneous fat, and healing can occur unevenly. This is especially noticeable

(менше 2,5 см) шаром підшкірно-жирової клітковини. Також фіброз, що візуалізується, може виникати після ін'єкцій філерів на основі кальцію гідрооксипатиту. Ускладнення у вигляді формування підшкірних вузлових утворень спостерігалось після введення полімолочної кислоти [43, 44].

Більшість ускладнень лікується консервативно за допомогою фізіотерапевтичних методів та ін'єкцій препаратів на основі гіалуронідази та глюкокортикостероїдів. Але не завжди вдається досягти задовільних результатів лікування. Важливий правильний відбір пацієнтів для проведення ліпосакції, врахування протипоказань та факторів ризику (паління цигарок та зловживання алкоголем). Технічно – важливо робити вибір на користь канюлі з меншим діаметром, уникати ліпосакції в поверхневих ділянках, використовувати «перехресну техніку» [37, 38].

Пошкодження нерва. Травма нерва може супроводжувати будь-яку естетичну процедуру або операцію. Вона може виникнути як тимчасове порушення чутливої або моторної функції нерва, але може статися повна втрата функції нерва. Все залежить від ступеня пошкодження. Під час виконання ратидектомії пошкодження гілок *n. facialis* зустрічається 0,69–1,85%. Але у близько 80% усіх випадків пошкодження нервів спостерігається відновлення їх функції протягом 6 місяців післяопераційного періоду [30]. З появою більш агресивних та складних технік виділення клаптя SMAS, фіксації SMAS, вірогідність пошкодження гілок нерва відповідно зросла [30]. Тому складні втручання, дисекція *sub – SMAS* потребує від хірурга більшого досвіду, глибокого знання топографічної анатомії, надзвичайно делікатної роботи з тканинами та повного візуального контролю над раною – такі умови дозволяють мінімізувати ризики пошкодження гілок нерва інтраопераційно. У випадку рубцових змін тканин обличчя, спричинених численними попередніми процедурами з використанням філерів, так званих колагеностимуляторів, або деяких фізіотерапевтичних процедур (ультразвуковий ліфтинг), або повторні підтяжки обличчя – ризик пошкодження нерва зростає [45, 46].

Лікування паралічу нерва на сучасному етапі може включати консервативне лікування (медикаментозне та фізіотерапевтичне), використання хірургічних методів відновлення іннервації (використовують моторну гілку іншого нерва для іннервації, м'язовий трансфер – використання іншого м'яза для іннервації пошкодженого). Також можливе використання ботулотерапії для компенсаторної блокади, щоб досягнути симетрії обличчя [47]. Перспективним методом профілактики та лікування є використання нейротропних засобів у ранньому післяопераційному періоді.

Пластична хірургія в житті сучасної людини вже не є чимось винятковим і зайвим. Суспільство орієнтоване на дотримання здорового способу життя, підтримку хорошої фізичної форми, правильне харчування. І також має значення естетичний зовнішній вигляд. Пластична хірургія може бути потужним інструментом для покращення фізичного і психологічного стану людини, незадоволеної своєю зовнішністю, допомагаючи їй відчувати себе комфортніше.

in patients with a thin subcutaneous fat layer (less than 2.5 cm). Additionally, visible fibrosis may occur following the injection of calcium hydroxyapatite-based fillers. Subcutaneous nodular formations have also been observed after the injection of polylactic acid [43, 44].

Most of these complications are managed conservatively using physiotherapy and injections of hyaluronidase and corticosteroid-based medications. However, achieving satisfactory treatment outcomes is not always possible.

Proper patient selection for liposuction is essential, with attention to contraindications and risk factors such as smoking and alcohol abuse. From a technical standpoint, it's important to choose smaller-diameter cannulas, avoid superficial liposuction, and use a «cross-hatching technique» [37, 38].

Nerve Damage. Nerve injury can accompany any aesthetic procedure or surgery. It may present as a temporary disturbance of sensory or motor nerve function, but in some cases, it can lead to complete loss of nerve function. The outcome depends on the degree of damage.

During rhytidectomy, injury to branches of the facial nerve (*n. facialis*) occurs in approximately 0.69% to 1.85% of cases. However, in around 80% of all nerve injury cases, functional recovery is observed within six months postoperatively [30].

With the advent of more aggressive and complex SMAS flap dissection and fixation techniques, the likelihood of nerve branch injury has increased accordingly [30]. Therefore, complex procedures involving sub-SMAS dissection require the surgeon to have significant experience, deep knowledge of topographic anatomy, extremely gentle and delicate tissue handling, and full visual control of the surgical field—conditions that significantly reduce the intraoperative risk of nerve damage.

In cases where scarring of facial tissues has occurred due to multiple previous procedures involving fillers (especially collagen stimulators), some physiotherapeutic treatments (e.g., ultrasonic lifting), or repeated facelifts, the risk of nerve injury increases [45, 46].

Treatment of nerve paralysis currently may include conservative therapies (medication and physiotherapy), surgical restoration of innervation (e.g., using the motor branch of another nerve or muscle transfer to reinnervate the affected area), and botulinum toxin therapy for compensatory facial symmetry by blocking opposing muscle activity [47].

A promising method for prevention and treatment includes the early postoperative use of neurotropic agents.

Plastic surgery is no longer something exceptional or unnecessary in the life of a modern person. Society today is oriented toward maintaining a healthy lifestyle, staying in good physical shape, and following proper nutrition. Aesthetic appearance also plays an important role.

Plastic surgery can be a powerful tool for improving both the physical and psychological well-being of individuals who are dissatisfied with their appearance, helping them feel more comfortable in their own skin.

ВИСНОВКИ

У результаті проведеного аналізу літератури встановлено, що проблема ускладнень у пластичній, естетичній хірургії, є досить актуальною, особливо враховуючи факти зростання звернень за проведенням естетичної корекції і дуже високих вимог до підсумкових результатів її виконання. Незважаючи на те, що для більшості ускладнень вже розроблено методи їх профілактики та лікування, опрацьовано протоколи надання допомоги, багато ускладнень недостатньо вивчені, та не мають чітких алгоритмів науково обґрунтованих протоколів лікування. Більшість методів запозичено із загальної хірургії, але вони мають бути чітко адаптовані до пластичної хірургії, оскільки деякі ускладнення, що можуть розвиватися після естетичних, пластичних втручань, і їх вважають за катастрофічні, в загальній хірургії припустимі, а інколи взагалі не розглядаються як ускладнення. До того ж, щороку з'являються нові методи омолодження та корекції в естетичній хірургії, з різним ступенем ризику розвитку ускладнень, що зумовлює постійне вивчення та розробку нових протоколів профілактики та корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Montaruli A., Castelli L., Mulè A., Scurati R., Esposito F., Galasso L., et al. Biological rhythm and chronotype: new perspectives in health. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, No. 4. P. 487–491. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11040487>
2. American Society of Plastic Surgeons. Plastic surgery statistics. *American Society of Plastic Surgeons*. 2023. URL: <https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics>
3. Bay C.C., Wirth P.J., Shaffrey E.C., Thornton S.M., Rao V.K. A 16-year analysis of aesthetic surgery volume and its association with US economic performance. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/asjof/ojae019>
4. Торопов О.А. Вплив кріоекстракту плаценти на репаративні процеси після проведення оперативних втручань щелепно-лицевої локалізації в залежності від хронотипу пацієнта. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022. Т. 22, №. 3–4. С. 142–147. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.142>
5. Seago M., Shumaker P.R., Spring L.K., Alam M., Al-Niaimi F., Anderson R.R., et al. Laser treatment of traumatic scars and contractures: 2020 international consensus recommendations. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2020. Vol. 52, No. 2. P. 96–116. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.23201>
6. Sorg H., Sorg C.G.G. Skin wound healing: of players, patterns, and processes. *European Surgical Research*. 2023. Vol. 64, No. 2. P. 141–157. DOI: <https://doi.org/10.1159/000528271>
7. Хворостов С.Д., Цівенко О.І., Бичков С.О., Черкова Н.В., Душик Л.М. Вплив електрокоагуляційної, кріо- та ультразвукової обробки ложа жовчного міхура на ультраструктуру печінки після експериментальної холецистектомії. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2020. №. 30(2). С. 178–187. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo30.02.178>
8. Цівенко О.І., Козаченко А.В., Шморгун В.В. Особливості імунних реакцій в тканинах шлунково-кишкового тракту та їх вплив на перебіг репаративних процесів залежно від застосованих видів фізичної дисекції. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, №. 2(14). С. 175–182. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2024-2-14-23>
9. Vu R., Dragan M., Sun P., Werner S., Dai X. Epithelial-mesenchymal transition and endothelial-mesenchymal transition in skin wound healing. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2023. Vol. 15, № 12. P. a041237. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041237>
10. Wang P., Jiang L.Z., Xue B. Recombinant human endostatin reduces hypertrophic scar formation in rabbit ear model through down-regulation of VEGF and TIMP-1. *African Health Sciences*. 2016. Vol. 16, No. 2. P. 542–553. DOI: <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i2.23>
11. Lee H.J., Jang Y.J. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, No. 3. P. 711. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030711>

CONCLUSIONS

Based on the literature analysis, it has been established that the problem of complications in plastic and aesthetic surgery is highly relevant-especially considering the increasing demand for aesthetic correction procedures and the extremely high expectations placed on their outcomes.

Although methods for preventing and treating many complications have already been developed and protocols for care have been outlined, many issues still remain insufficiently studied. Clear, scientifically validated treatment algorithms are often lacking.

Most of the existing methods have been borrowed from general surgery, but they must be carefully adapted to the context of plastic surgery. This is crucial because complications that are considered catastrophic in aesthetic surgery may be acceptable – or not even considered complications – in general surgery.

Furthermore, new methods of rejuvenation and correction continue to emerge every year, each with varying degrees of complication risk. This calls for ongoing research and the development of new protocols for complication prevention and correction.

REFERENCES

1. Montaruli A., Castelli L., Mulè A., Scurati R., Esposito F., Galasso L., et al. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021;11(4):487–91. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11040487>
2. American Society of Plastic Surgeons. Plastic Surgery Statistics. *American Society of Plastic Surgeons*. Accessed December 8, 2023. URL: <https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics>
3. Bay CC, Wirth PJ, Shaffrey EC, Thornton SM, Rao VK. A 16-Year Analysis of Aesthetic Surgery Volume and Its Association With US Economic Performance. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*. 2024;6. DOI: <https://doi.org/10.1093/asjof/ojae019>
4. Toropov OA. Influence of placental cryo-extract on reparative processes after maxillofacial surgical procedures depending on patient chronotype. *Actual Problems of the Modern Medicine. Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*. 2022;22(3–4):142–7. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.142>
5. Seago M, Shumaker PR, Spring LK, Alam M, Al-Niaimi F, Anderson RR, et al. Laser Treatment of Traumatic Scars and Contractures: 2020 International Consensus Recommendations. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2020;52(2):96–116. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.23184>
6. Sorg H, Sorg CGG, et al. Skin Wound Healing: Of Players, Patterns, and Processes. *European Surgical Research*. 2023;64(2):141–57. DOI: <https://doi.org/10.1159/000528271>
7. Khvorostov ED, Tsivenko OI, Bychkov SO, Cherkova NV, Dushyk LM. Effect of electrocautery, cryo- and ultrasound treatment of gallbladder bed on liver ultrastructure after experimental cholecystectomy. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2020;30(2):178–87. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo30.02.178>
8. Tsivenko OI, Kozachenko AV, Shmorgun VV. Features of immune responses in gastrointestinal tract tissues and their influence on reparative processes depending on physical dissection methods. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(2(14)):175–82. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-06>
9. Vu R, Dragan M, Sun P, Werner S, Dai X. Epithelial-mesenchymal plasticity and endothelial-mesenchymal transition in skin wound healing. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2023; 15(12):a041237. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041237>
10. Wang P, Jiang LZ, Xue B. Recombinant Human Endostatin Reduces Hypertrophic Scar Formation in Rabbit Ear Model Through Down-Regulation of VEGF and TIMP-1. *African Health Sciences*. 2016;16(2):542–53. DOI: <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i2.23>
11. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):711. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030711>

12. Ellis S., Lin E.J., Tartar D. Immunology of wound healing. *Current Dermatology Reports*. 2018. Vol. 7. P. 350–358. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9>
13. Joglar A., Song J., Golovko G., Jay J., Wolf S., El Ayadi A. Comparing the effectiveness of glucocorticoids in preventing hypertrophic scar diagnosis in burn patients. *Medicina*. 2023. Vol. 59. P. 1970. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59111970>
14. Barone N., Safran T., Vorstenbosch J., Davison P.G., Cugno S., Murphy A.M. Current advances in hypertrophic scar and keloid management. *Plastic Surgery*. 2021. Vol. 35, No. 3. P. 145–152. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731461>
15. Chang C.S., Wallace C.G., Hsiao Y.C., Huang J.J., Chen Z.C., Chang C.J., et al. Clinical evaluation of silicone gel in the treatment of cleft lip scars. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. P. 7422. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25697-x>
16. Won P., Cooper M., Gillenwater T.J., Yenikomshian H.A. Treatment of hypertrophic burn scars with laser therapy: a review of adverse events. *Annals of Plastic Surgery*. 2023. Vol. 91, No. 6. P. 715–719. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000003712>
17. van Baar M.E. Epidemiology of scars and their consequences: burn scars. In: *Textbook of Scar Management*. 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-44766-3_5
18. Voloshyna L.I., Toropov O.A., Boyko I.V., Yatsenko P.I., Steblovskiy D.V., Bukhanchenko O.P., et al. Comparative characteristics of clinical indicators of the condition of scar tissue of the facial skin at different stages of the postoperative period depending on the chronotype of the person. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. 75, No. 6. P. 1569–1572. URL: <https://surl.li/skremo>
19. Aljodah M.A., Alfeehan M.J., Al-Zajrawee M.Z. Outcome of recurrent auricular keloid treatment with a combination of surgical excision and perioperative corticosteroid injections. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2021. Vol. 14. P. 392–396. DOI: https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_186_20
20. Chen Z., Chen Z., Pang R., Wei Z., Zhang H., Liu W., et al. The effect of botulinum toxin injection dose on the appearance of surgical scar. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. P. 13670. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93203-x>
21. Obiezu F.I., Myesha M., Vardanian A.J. Surgical scar management and outcomes in racial/ethnic minorities: a systematic review. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000006669>
22. Нагайчук В.І., Чорнопищук Р.М., Хіміч С.Д., Назарчук О.А., Бурковський М.І., Бобело А.С. Імунологічні критерії ефективності системного використання імуномодулятора мурамілпептидного ряду при лікуванні хворих з опіками. *Харківська хірургічна школа*. 2021. № 2. С. 72–79. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.14>
23. Rimmer S.N., Chandy R.J., Khan D., Feldman S.R. Recurrence rates in the treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional triamcinolone combined with other intralesional agents. *Archives of Dermatological Research*. 2023. Vol. 315, No. 10. P. 2757–2767. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02662-x>
24. Ianhez M., Freire G.G.E.S., Sigrist R.M.S., Colpas P.T., de Faria I.A., Parada M.O.A.B., et al. Complications of collagen biostimulators in Brazil: description of products, treatments, and evolution of 55 cases. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2024. Vol. 23, No. 9. P. 2829–2835. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.16343>
25. Di Martino M., Nahas F.X., Kimura A.K., Sallum N., Ferreira L.M. Natural evolution of seroma in abdominoplasty. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015. Vol. 135, No. 4. P. 691e–698e. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001122>
26. Sforza M., Husein R., Atkinson C., Zaccheddu R. Unraveling factors influencing early seroma formation in breast augmentation surgery. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017. Vol. 37, No. 3. P. 301–307. DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjw196>
27. Малик С.В., Осипов О.С. Післяопераційні ранові ускладнення у хворих із ожирінням: фактори ризику, профілактика, рання діагностика. Харків: Видавець О.А. Мірошніченко, 2018. 104 с. ISBN: 978-617-7618-05-7
28. Rosen A.D., Gutowski K.A., Hartman T. Reduced seroma risk in drainless abdominoplasty using running barbed sutures: a 10-year, multicenter retrospective analysis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2020. Vol. 40, No. 5. P. 531–537. DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjz238>
29. Radu M.A., Blidaru A. Persistent seroma, a threat to implant-based breast reconstruction. *Chirurgia (Bucur)*. 2021. Vol. 116, No. 2. P. 201–208. DOI: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.116.2.201>
30. Woodard C.R. Complications in facial flap surgery. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2013. Vol. 21, No. 4. P. 599–604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2013.07.009>
31. Ferneini E.M., Beauvais D., Aronin S.I. An overview of infections associated with soft tissue facial fillers: identification, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017. Vol. 75, No. 1. P. 160–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.004>
12. Ellis SR, Lin EJ, Tartar D. Immunology of Wound Healing. *Current Dermatology Reports*. 2018;7(4):350–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9>
13. Joglar A, Song J, Golovko G, Jay J, Wolf S, El Ayadi A. Comparing the effectiveness of glucocorticoids in preventing hypertrophic scar diagnosis in burn patients. *Medicina*. 2023;59:1970. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59111970>
14. Barone N, Safran T, Vorstenbosch J, Davison PG, Cugno S, Murphy AM. Current Advances in Hypertrophic Scar and Keloid Management. *Plastic Surgery*. 2021;35(3):145–52. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731461>
15. Chang CS, Wallace CG, Hsiao YC, Huang JJ, Chen ZC, Chang CJ, et al. Clinical evaluation of silicone gel in the treatment of cleft lip scars. *Scientific Reports*. 2018;8:7422. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25697-x>
16. Won P, Cooper M, Gillenwater TJ, Yenikomshian HA. Treatment of Hypertrophic Burn Scars with Laser Therapy: A Review of Adverse Events. *Annals of Plastic Surgery*. 2023;91(6):715–19. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000003712>
17. van Baar ME. Epidemiology of Scars and Their Consequences: Burn Scars. In: *Textbook of Scar Management*. 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-44766-3_5
18. Voloshyna LI, Toropov OA, Boyko IV, Yatsenko PI, Steblovskiy DV, Bukhanchenko OP, et al. Comparative characteristics of clinical indicators of scar tissue condition of facial skin at different postoperative stages depending on chronotype. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(6):1569–72. URL: <https://surl.li/skremo>
19. Aljodah MA, Alfeehan MJ, Al-Zajrawee MZ. Outcome of recurrent auricular keloid treatment with surgical excision and perioperative corticosteroid injections. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2021;14:392–6. DOI: https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_186_20
20. Chen Z, Chen Z, Pang R, Wei Z, Zhang H, Liu W, et al. The effect of botulinum toxin injection dose on the appearance of surgical scar. *Scientific Reports*. 2021;11:13670. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93203-x>
21. Obiezu FI, Myesha A, Vardanian AJ. Surgical Scar Management and Outcomes in Racial/Ethnic Minorities: A Systematic Review. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2025; DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000006669>
22. Nahaichuk VI, Chornopyschuk RM, Khimich SD, Nazarchuk OA, Burkovskiy MI, Bobelo AS. Immunological criteria of efficacy of systemic use of muramyl peptide-series immunomodulator in burn patients. *Kharkiv Surgical School*. 2021;2:72–9. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.14>
23. Rimmer SN, Chandy RJ, Khan D, Feldman SR. Recurrence rates in the treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional triamcinolone combined with other intralesional agents. *Archives of Dermatological Research*. 2023;315(10):2757–67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02662-x>
24. Ianhez M, Freire GGS, Sigrist RMS, Colpas PT, de Faria IA, Parada MOAB, et al. Complications of collagen biostimulators in Brazil: description of products, treatments, and evolution of 55 cases. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2024;23(9): 2829–35. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.16343>
25. Di Martino M, Nahas FX, Kimura AK, Sallum N, Ferreira LM. Natural evolution of seroma in abdominoplasty. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;135(4):691e–8e. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001122>
26. Sforza M, Husein R, Atkinson C., Unraveling factors influencing early seroma formation in breast augmentation surgery. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017;37(3):301–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjw196>
27. Malik SV, Osipov OS. *Postoperative wound complications in obese patients: risk factors, prevention, early diagnosis*. Kharkiv: O.A. Miroshnychenko Publisher. 2018;104 pp. (in Ukrainian). ISBN: 978-617-7618-05-7
28. Rosen AD, Gutowski KA, Hartman T. Reduced seroma risk in drainless abdominoplasty using running barbed sutures: a 10-year multicenter retrospective analysis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2020;40(5):531–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjz238>
29. Radu MA, Blidaru A. Persistent seroma: a threat to implant-based breast reconstruction. *Chirurgia (Bucur)*. 2021;116(2):201–8. DOI: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.116.2.201>
30. Woodard CR. Complications in facial flap surgery. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2013;21(4). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2013.07.009>
31. Ferneini EM, Beauvais D, Aronin SI. Infections associated with soft tissue facial fillers: identification, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(1):160–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.004>

32. Clark N.W., Pan D.R., Barrett D.M. Facial fillers: relevant anatomy, injection techniques, and complications. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2023. Vol. 9, № 3. P. 227–235. DOI: <https://doi.org/10.1002/wjo2.126>
33. Olds C., Spataro E., Li K., Kandathil C., Most S.P. Postoperative antibiotic use among patients undergoing functional facial plastic and reconstructive surgery. *JAMA Facial Plastic Surgery*. 2019. Vol. 21, № 6. P. 491–497. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2019.1027>
34. Moellhoff N., Kuhlmann C., Frank K., Kim B.-S., Conte F., Cotozana S., et al. Arterial embolism after facial fat grafting: a systematic literature review. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2023. Vol. 47. P. 2771–2787. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03511-y>
35. Galadari H., Krompouzou G., Kassir M., Gupta M., Wollina U., Katsambas A., et al. Complication of soft tissue fillers: prevention and management review. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2020. Vol. 19, No. 9. P. 829–832. DOI: <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.5084>
36. Chen J., Qu Q., Guo Y., Hu Z., Li X., Fan Z., et al. Recipient site scalp necrosis: a rare postoperative complication of hair transplantation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2024. Vol. 23, No. 2. P. 622–629. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.16017>
37. Comerchi A.J., Arellano J.A., Alessandri-Bonetti M., Mocharnuk J.W., Marangi G.F., Persichetti P., et al. Risks and complications rate in liposuction: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2024. Vol. 44, № 7. P. NP454–NP463. DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjae074>
38. Wu S., Coombs D.M., Gurunian R. Liposuction: concepts, safety, and techniques in body-contouring surgery. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020. Vol. 87, No. 6. P. 367–375. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19097>
39. Kim J., Han M.W., Hong K.Y. Prospective clinical trial for predicting mastectomy skin flap necrosis with indocyanine green angiography in implant-based prepectoral breast reconstruction. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2024. Vol. 48. P. 4937–4944. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04106-x>
40. Cheng T., Yang B., Zhang Y., Tang S. Temporary ectropion caused by blepharoplasty for the lower eyelid: a case report. *Asian Journal of Surgery*. 2021. Vol. 44, No. 9. P. 1186–1188. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.05.051>
41. Patel A., Wang Y., Massry G.G. Management of postblepharoplasty lower eyelid retraction. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2019. Vol. 27, No. 4. P. 425–434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.07.014>
42. Fife D.J., Fitzpatrick R.E., Zachary C.B. Complications of fractional CO₂ laser resurfacing: four cases. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2009. Vol. 41, № 3. P. 179–184. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.20753>
43. Dailey R.A., Gray J.F., Rubin M.G., Hildebrand P.L., Swanson N.A., Wobig J.L., et al. Histopathologic changes of the eyelid skin following trichloroacetic acid chemical peel. *Dermatologic Surgery*. 1998. Vol. 24, No. 1. P. 17–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002341-199801000-00003>
44. Kadouch J.A. Calcium hydroxylapatite: a review on safety and complications. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2017. Vol. 16, No. 2. P. 152–161. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.12326>
45. Roostaeian J., Rohrich R.J., Stuzin J.M. Anatomical considerations to prevent facial nerve injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015. Vol. 135, No. 5. P. 1318–1326. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001244>
46. Azizzadeh B., Lu R.J. Facial nerve considerations for the deep plane facelift and neck lift. *Facial Plastic Surgery*. 2024. Vol. 40, No. 6. P. 531–539. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777801>
47. Garcia R.M., Hadlock T.A., Klebuc M.J., Simpson R.L., Zenn M.R., Marcus J.R. Contemporary solutions for the treatment of facial nerve paralysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015. Vol. 135, No. 6. P. 1025e–1036e. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001273>
32. Clark NW, Pan DR, Barrett DM. Facial fillers: relevant anatomy, injection techniques, and complications. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2023;9:227-235. DOI: <https://doi.org/10.1002/wjo2.126>
33. Olds C, Spataro E, Li K, Kandathil C, Most SP. Postoperative antibiotic use among patients undergoing functional facial plastic and reconstructive surgery. *JAMA Facial Plastic Surgery*. 2019;21(6):491–7. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2019.1027>
34. Moellhoff N, Kuhlmann C, Frank K, Kim BS, Conte F, Cotozana S, et al. Arterial embolism after facial fat grafting: a systematic literature review. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2023;47:2771–87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03511-y>
35. Galadari H, Krompouzou G, Kassir M, Gupta M, Wollina U, Katsambas A, et al. Complication of soft tissue fillers: prevention and management review. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2020;19(9):829–32. DOI: <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.5084>
36. Chen J, Qu Q, Guo Y, Hu Z, Li X, Fan Z, et al. Recipient site scalp necrosis: a rare postoperative complication of hair transplantation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2024;23(2):622–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.16017>
37. Comerchi AJ, Arellano JA, Alessandri-Bonetti M, Mocharnuk JW, Marangi GF, Persichetti P, et al. Risks and complications rate in liposuction: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2024;44(7):NP454–63. DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjae074>
38. Wu S, Coombs DM, Gurunian R. Liposuction: concepts, safety, and techniques in body-contouring surgery. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020;87(6):367–75. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19097>
39. Kim J, Han MW, Hong KY. Prospective clinical trial for predicting mastectomy skin flap necrosis with indocyanine green angiography in implant-based prepectoral breast reconstruction. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2024;48:4937–44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04106-x>
40. Cheng T, Yang B, Zhang Y, Tang S. Temporary ectropion caused by blepharoplasty for the lower eyelid: a case report. *Asian Journal of Surgery*. 2021;44(9):1186–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.05.051>
41. Patel A, Wang Y, Massry GG. Management of postblepharoplasty lower eyelid retraction. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2019;27(4):425–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.07.014>
42. Fife DJ, Fitzpatrick RE, Zachary CB. Complications of fractional CO₂ laser resurfacing: four cases. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2009;41(3):179–82. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.20753>
43. Dailey RA, Gray JF, Rubin MG, Hildebrand PL, Swanson NA, Wobig JL, et al. Histopathologic changes of the eyelid skin following trichloroacetic acid chemical peel. *Dermatologic Surgery*. 1998;24(1):59–63. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002341-199801000-00003>
44. Kadouch JA. Calcium hydroxylapatite: a review on safety and complications. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2017;16(2):152–61. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.12326>
45. Roostaeian J, Rohrich RJ, Stuzin JM. Anatomical considerations to prevent facial nerve injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;135(5):1318–27. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001244>
46. Azizzadeh B, Lu RJ. Facial nerve considerations for the deep plane facelift and necklift. *Facial Plastic Surgery*. 2024;40(6):642–9. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777801>
47. Garcia RM, Hadlock TA, Klebuc MJ, Simpson RL, Zenn MR, Marcus JR. Contemporary solutions for the treatment of facial nerve paralysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;135(6):1025e–36e. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001273>

Перспективи подальших досліджень

Продовження вивчення етіопатогенезу та тригерів розвитку, методів ранньої діагностики, лікування та профілактики післяопераційних ускладнень в естетичній, пластичній хірургії є перспективним у сучасних умовах зростання попиту на отримання даної, дуже специфічної медичної допомоги.

Prospects for further research

Continuing to study the patterns and characteristics of reparative processes depending on etiological factors, local specifics, the presence of comorbidities, and other factors in abdominal organ pathologies requiring surgical intervention holds promise in the context of the growing number of patients with gastrointestinal diseases.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

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

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоналізовані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку з цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики «COPE» (Committee on Publication Ethics).

Ethics statement

The authors of the manuscript hereby confirm that the preparation of the manuscript was carried out exclusively on the basis of openly published scientific sources. No personalized patient data, results of primary clinical or preclinical studies were used in the work. Therefore, approval by the Bioethics Committee was not required. The study was conducted 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).

Використання штучного інтелекту

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

Use of Generative Artificial Intelligence

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

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація та статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором-кореспондентом за обґрунтованим запитом.

Data availability statement

The authors of the manuscript explicitly confirm that no primary medical records or statistical databases were used in this work. All statements and generalizations are supported by references to original sources available in open access or through scientific library resources. Additional materials related to the source selection process or details of the analytical methodology may be provided by the corresponding author upon reasonable request.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення особливостей запалення й перебігу репаративного процесу при хірургічній патології в залежності від етіологічного чинника та розробка методів корекції ускладнень за допомогою мініінвазивних хірургічних технологій», номер державної реєстрації 0124U003337, прикладна, керівник – завідувач кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного

Funding information

This article is a fragment of the planned scientific research work of the Department of Surgical Diseases at V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, «Study of the characteristics of inflammation and the course of the reparative process in surgical pathology depending on the etiological factor, and development of methods for correcting complications using minimally invasive surgical technologies», state registration number 0124U003337, applied research, head of the study – Head of the Department of Surgical Diseases of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry

університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, доктор медичних наук, професор С.О. Бичков.

of Education and Science of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor S.O. Bychkov.

Подяка

Висловлюємо слова подяки колективам медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедрі хірургічних хвороб і хірургічному відділенню Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 (Філія «Центр охорони здоров'я» Акціонерне товариство «Українська залізниця») за сприяння в проведенні лікувальної та наукової роботи й підготовки статті до друку.

Acknowledgments

We express our gratitude to the teams of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, the Department of Surgical Diseases, the Research Institute of Cryobiology and Cryomedicine Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, and the Surgical Department of Kharkiv Clinical Hospital No. 2 on Railway Transport (Branch «Healthcare Center» of the Joint Stock Company «Ukrainian Railways») for their assistance in conducting medical and scientific work and preparing this article for publication.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

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

е-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua

моб.: +38 (067) 727-16-40

Внесок автора: формулювання мети роботи, написання тексту статті, аналіз отриманих даних.

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

е-mail: rom.semaka@gmail.com

моб.: +38 (096) 414-08-80

Внесок автора: написання тексту статті, аналіз отриманих даних.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tsivenko Oleksii Ivanovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua

tel.: +38 (067) 727-16-40

Author's contribution: formulating the research objective, writing the article text, analyzing the obtained data.

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

е-mail: rom.semaka@gmail.com

tel.: +38 (096) 414-08-80

Author's contribution: writing the manuscript, analysis of the obtained data.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.06.2025

Отримано після рецензування
Received after review
10.07.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-07>
УДК: 159.95:616.1-092



Стрес як фактор ризику серцево-судинних захворювань

Яковлева Л.М., <https://orcid.org/0000-0003-2565-7255>, e-mail: l.yakovleva@karazin.ua

Петюнін П.О., <https://orcid.org/0009-0008-0028-2278>, e-mail: pavlo.petunin@karazin.ua

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

Stress as a risk factor for cardiovascular disease

Yakovleva L.M., <https://orcid.org/0000-0003-2565-7255>, e-mail: l.yakovleva@karazin.ua

Petiunin P.O. <https://orcid.org/0009-0008-0028-2278>, e-mail: pavlo.petunin@karazin.ua

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

Ключові слова:

гострий та хронічний стрес, патофізіологія, фактор ризику, серцево-судинні захворювання, опитувальники щодо рівня стресу.

Для кореспонденції:

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

© Яковлева Л.М., Петюнін П.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Стрес, один з ключових компонентів досвіду людини, є одним з факторів ризику та прогресування серцево-судинних захворювань. Воєнний стан та активні бойові дії спричиняють збільшення рівня стресу у популяції, і, відповідно, в такий спосіб впливають на їхнє виникнення та прогресування, а тому питання вивчення стресу є актуальним на даний період часу.

Мета роботи – проаналізувати стан наявних досліджень щодо висвітлення механізмів, які пов'язують стрес із розвитком серцево-судинних захворювань, та визначити напрямки подальших досліджень.

Матеріали та методи. Було вивчено та проаналізовано дані англомовної літератури, отримані з баз даних MEDLINE/PubMed, Google Scholar та Web of Science. Проведено пошук літературних джерел за ключовими словами: «cardiovascular diseases», «psychological distress», «stress», «risk factors», «stress questionnaire». Авторами вивчено резюме статей та виключено публікації, які не відповідають критеріям дослідження. Найчастіше були використані джерела літератури 2014–2024 рр.

Результати. Було виявлено, що стрес є суттєвим чинником, який впливає на розвиток серцево-судинних подій. Згідно з дослідженням INTERHEART, підвищення його рівня призводить до збільшеного ризику інфаркту міокарда. Гострий стрес, що спостерігався під час катастроф, призводив до короткотермінового збільшення частоти виникнення та ступеня тяжкості серцево-судинних подій. Під час чемпіонату з футболу, протягом матчів, в яких грала Німеччина, спостерігалось збільшення частоти коронарних синдромів у німецьких вболівальників. Хронічний стрес може погіршувати перебіг супутніх захворювань, таких як цукровий діабет, а також асоціюватися з підвищеною частотою паління.

Висновки. Стрес є важливим і невід'ємним явищем у нашому житті, а також суттєвим фактором впливу на розвиток різноманітних захворювань, зокрема – серцево-судинних. Війна, природні катастрофи, спортивні події та інші явища можуть сприяти збільшенню ступеня стресу та, відповідно, призводити до виникнення або погіршення перебігу серцево-судинних захворювань. Втручання, що спрямоване на пом'якшення впливу стресу, може потенційно знизити серцево-судинний ризик.

Для цитування:

Яковлева Л.М., Петюнін П.О. Стрес як фактор ризику серцево-судинних захворювань. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 4(55). С. 584–598. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-07>

Keywords:

acute and chronic stress, pathophysiology, risk factor, cardiovascular diseases, stress questionnaire.

ABSTRACT

Background. Stress is a key component of the human experience and depends on the frequency and intensity of exposure. Martial law and active hostilities cause an increase in the level of stress in the population and affect cardiovascular diseases, therefore the issue of studying stress is relevant for this period of time.

Purpose – based on the study of literary sources, the state of existing research was analyzed to highlight the mechanisms that link stress to the development of cardiovascular diseases and to highlight the modern concept of its influence.

For correspondence:

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

© Yakovleva L.M., Petiunin P.O., 2025

Materials and Methods. Data from the English-language literature obtained from the MEDLINE/PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases were studied and analyzed.

A search of literature sources was conducted using the following keywords: «cardiovascular diseases», «psychological distress», «stress», «risk adjustment», and «risk factors». Abstracts of articles were examined and publications that did not meet the research criteria were excluded. The most frequently used literature sources were dated 2014–2024.

Results. As a result of the analysis of articles devoted to various sources of stress and their correlation with the incidence and severity of cardiovascular diseases, it was found that stress is a significant factor influencing them.

According to the INTERHEART study, increased stress levels lead to an increased risk of myocardial infarction. Acute stress observed during disasters led to a short-term increase in the occurrence and severity of cardiovascular diseases. During the football championship, during matches in which Germany played, an increase in the frequency of coronary syndromes was observed in German fans.

Chronic stress can worsen comorbidities such as diabetes and may be associated with increased smoking rates (with all the associated consequences).

Stress contributes to dysregulation of the body's systems, which leads to the development of comorbidities and an increased risk of developing or worsening of cardiovascular diseases.

Conclusions. Stress is an important and integral phenomenon in our lives, as well as a significant factor influencing the development of various diseases, including cardiovascular diseases. War, natural disasters, sporting events and other events can contribute to an increase in stress levels and lead to the occurrence or worsening of cardiovascular diseases. Mitigation of stress influence might decrease the cardiovascular risk.

For citation:

Yakovleva LM, Petiunin PO. Stress as a risk factor for cardiovascular disease. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(4(55)):584–598. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-07>

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються одними з основних у структурі захворюваності населення та потребують нових цілей для їхньої профілактики. Протягом останніх 5–10 років поєднання даних у мега-дослідженнях сприяють прогресу у дослідженні стресу як фактора ризику та прогресування серцево-судинних хвороб. Стрес є одним з ключових компонентів досвіду людини, фундаментальний компонент життя, залежно від частоти та сили впливу він має гостру (від секунд до тижнів) та хронічну (місяці-роки) форми. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), стрес – це стан, який виникає, коли людина відчуває напруження або занепокоєння через реальні або уявні загрози. Це природна реакція організму на зміни та виклики, що можуть бути як позитивними, так і негативними. Ігнорування факту стресу мають важливі патологічні наслідки, що включають виникнення та розвиток ССЗ.

Будь-які психічні або психологічні стимули, що розривають гомеостаз, призводять до відповіді на стрес. Такі стимули називають стресорами, а психологічні та поведінкові зміни є відповіддю на стрес, яка зумовлена комплексом взаємодій нервових, ендокринних та імунних механізмів, що активуються симпатно-адренало-медулярною (САМ), гіпоталамо-пітуїтарно-адреналовою (ГПА) вісями, та імунною системою. Відповідь на стрес є адаптацією для підготовки організму людини до протистояння внутрішнім та зовнішнім викликам. Наприклад, фізіологічна відповідь тіла на травму та інвазивне хірургічне втручання сприяє зменшенню подальшого пошкодження тканин.

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) remain one of the main causes of morbidity in the population and require new targets for their prevention. Over the past 5–10 years, the cumulation of data in mega-studies has contributed to progress in the study of stress as a risk factor and progression of cardiovascular disease. Stress is one of the key components of human experience, a fundamental component of life and depends on the frequency and strength of impact – it has acute (seconds to weeks) and chronic (weeks – years) forms. According to the definition of the World Health Organization (WHO), stress is a state that occurs when a person feels tense or anxious due to real or perceived threats. This is the body's natural reaction to changes and challenges, which can be either positive or negative. Ignoring the fact of stress has significant pathological consequences, including the occurrence and development of CVD.

Any mental or psychological stimuli that disrupt homeostasis result in a stress response. Such stimuli are called stressors, and psychological and behavioral changes are a response to stress, which is caused by a complex of interactions of nervous, endocrine and immune mechanisms activated by the sympatho-adrenal-medullary (SAM), hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axes, and the immune system. The stress response is an adaptation to prepare the human body to confront internal and external challenges. For example, the body's physiological response to trauma and invasive surgery helps reduce further tissue damage. Let's assume that the impact of the stressor is actually or is perceived as intense, repetitive (repeated acute stress), or long-lasting (chronic

Припустимо, що вплив стресора насправді є або сприймається як інтенсивний, повторюваний (повторюваний гострий стрес) або тривалий (хронічний стрес). У такому випадку відповідь на стрес є дезадаптивною і фізіологічно шкідливою. Вплив хронічних стресових факторів може спричинити дезадаптивні реакції, включаючи депресію, тривогу, когнітивні порушення та серцеві захворювання.

Не всі форми стресу – шкідливі. Деякі стресові фактори є приємними, стимулюючими та надихаючими. Ці позитивні стресори, які називаються еустресорами, поповнюють нашу енергію, підсилюють серцево-судинну систему, підвищують витривалість та загострюють когнітивні функції. Еустрес сприяє розумовій гостроті та мотивації. На противагу цьому, дистрес характеризується несприятливим впливом на тіло та розум.

Мета роботи – на основі вивчення літературних джерел проаналізувати стан наявних досліджень щодо висвітлення механізмів, які пов'язують стрес із розвитком ССЗ та надати сучасну концепцію його впливу. Також визначити ключові напрямки подальших досліджень, зокрема в Україні, адже широкомасштабне вторгнення Росії в Україну спричинило високий рівень стресу та психологічного навантаження у населення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було вивчено та проаналізовано дані англomовної літератури, отримані в результаті електронного пошуку в базах даних MEDLINE/PubMed, Google Scholar та Web of Science. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: «cardiovascular diseases», «psychological distress», «stress», «risk adjustment», «risk factors». На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. Особлива увага приділялась дослідженням, в яких розглядалися питання впливу стресу на серцево-судинні події в зонах збройних конфліктів. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до переліку літератури та релевантність досліджень. У статті найчастіше були використані джерела літератури 2014–2024 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З огляду на те, що населення України перебуває під впливом стресу внаслідок війни, розуміння наслідків стресу, пов'язаного з подіями, що змінили життя мільйонів людей, стало вкрай важливим. У цьому огляді наша особлива увага прикута саме механізмам, за допомогою яких стрес може опосередковувати ССЗ. Згідно з даними багатьох досліджень, стрес підвищує ймовірність превалювання та тяжкості цілого переліку деяких факторів ризику ССЗ, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) та ожиріння. Навіть після коригування за іншими факторами ризику стрес може бути основним чинником у розвитку ССЗ [1–5].

Патофізіологія стресу

Розуміння механізмів, що пов'язують хронічний стрес із захворюванням, логічно виходить з центральної нервової системи. Мозок виробляє постійний потік

(stress). In this case, the stress response is maladaptive and physiologically harmful. Exposure to chronic stressors can cause maladaptive responses, including depression, anxiety, cognitive impairment, and heart diseases.

Not all forms of stress are harmful. Some stressors are pleasant, stimulating, and inspiring. These positive stressors, called eustressors, replenish our energy, strengthen our cardiovascular system, boost endurance, and sharpen cognitive function. Eustress promotes mental acuity and motivation. In contrast, distress is characterized by adverse effects on the body and mind.

Objective – based on the study of literary sources, analyze the state of existing research on the mechanisms that link stress to the development of CVD and provide a modern concept of its impact. Also identify key areas for further research, particularly in Ukraine, as Russia's large-scale invasion of Ukraine has caused high levels of stress and psychological strain among the population.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Data obtained from the English-language literature as a result of an electronic search in the MEDLINE/PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases was studied and analyzed. At the first stage, a search for literary sources was conducted using the following keywords: «cardiovascular diseases», «psychological distress», «stress», «risk adjustment», «risk factors». In the second stage, abstracts of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. Special attention was paid to studies that examined the impact of stress on cardiovascular events in armed conflict zones. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the literature list and the relevance of the studies. The article most often used literature sources dated 2014–2024.

RESULTS AND DISCUSSION

Given that the population of Ukraine is under the stress of war, understanding the effects of stress associated with events that changed the lives of millions of people has become extremely important. In this review, our attention is focused specifically on the mechanisms by which stress may mediate CVD. According to many studies, stress increases the likelihood of prevalence and severity of a whole list of certain CVD risk factors, such as arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), and obesity. Even after adjusting for other risk factors, stress may be a major factor in the development of CVD [1–5].

Pathophysiology of stress

Understanding the mechanisms linking chronic stress to disease starts with the central nervous system. The brain produces a constant stream of sensory stimuli and

сенсорних стимулів та активно виокремлює специфічні стимули для додаткової обробки. Більша частина цієї обробки відбувається у центрах головного мозку, які відповідають за когнітивні та емоційні функції. Критичну функцію у цьому процесі займає лімбічна система та мигдалеподібне тіло [6].

Для активізації відповіді на стрес мигдалеподібне тіло шляхом еферентних нейронів спрямовує гіпоталамус для посилення симпатичної нервової системи (СНС) та зниження активності парасимпатичної нервової системи, а також ініціацію нейрогормонального викиду через гіпоталамо-питуїтарно-адреналову (ГПА) вісь. Префронтальна кора через когнітивну оцінку стимулів може надати регуляторні сигнали, які послаблюють відповідь на стрес через так звану регуляцію зверху вниз (top-down regulation). Пізні проєкції префронтальної кори включають мигдалеподібне тіло і стовбур головного мозку, які регулюють активності автономної та ГПА осі [7].

Додаткові сигнали з передньої частини поясної кори та гіпокампа сприяють активності нервової системи, пов'язаної зі стресом. За умови загрозливих зовнішніх обставин ця активність несе адаптивну відповідь у вигляді страху та тривожності, які супроводжуються відповіддю «бий або біжи» (fight or flight response) [8].

Гіпоталамічна активація, викликана стресом, запускає каскад, що включає пітуїтарну і адреналову залози, також відомі як ГПА вісь. У стресових умовах гіпоталамус синтезує кортикотропний релізінг-фактор (КРФ) та вазопресин. КРФ стимулює передню частину гіпофіза з метою виділення АКТГ (адrenокортикотропний гормон), який стимулює адреналову кору на предмет продукції глюкокортикоїдів. В той час як глюкокортикоїди відіграють важливу контр-регуляторну роль (наприклад, знижують рівень активації ГПА через негативний зворотній відгук), вони також призводять до підвищення рівня жирових відкладень, гіпертензії та інсулінорезистентності [9].

Викликані стресом зміни СНС та парасимпатичної нервової системи призводять до значущих фізіологічних ефектів. Стимуляція СНС призводить до вазоконстрикції та підвищеної периферальної судинної резистентності, що в свою чергу призводить до вищого артеріального тиску та ЧСС, а також нижчої варіабельності ЧСС. Активація шкірного симпатичного шляху викликає спітніння та почервоніння. Більше того, активація СНС адреналової медули викликає системне виділення епінефрину та норепінефрину, що ще більше підсилює симпатичну відповідь [10].

Одним з ключових фізіологічних наслідків хронічного стресу є дизрегуляція імунної системи. Кілька шляхів, пов'язаних зі стресом, впливають на транскрипцію генів імунної відповіді, включно з toll-подібними рецепторами ТПР та такими, що регулюються NF- κ B (нуклеарний фактор каппа-бета) [11].

Стрес також підвищує рівень лейкопоетичної проліферації кісткового мозку та виділення цитокінів (наприклад, інтерлейкіну-6) через β -адренергічне сигналювання за рахунок підвищення норепінефрину та β 3-адренергічних рецепторів на прогеніторних запальних клітинах та макрофагах [12–15].

Ці нещодавно вивільнені запальні клітини є готовими до прояву підвищеної експресії генів

actively isolates specific stimuli for further processing. Most of this processing occurs in the brain centers responsible for cognitive and emotional functions. The limbic system and amygdala play a critical role in this process [6].

To activate the stress response, the amygdala, via efferent neurons, causes the hypothalamus to increase sympathetic nervous system (SNS) activity and decrease parasympathetic nervous system activity, as well as initiate neurohormonal release through the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. The prefrontal cortex, through cognitive appraisal of stimuli, can provide regulatory signals that attenuate the stress response through so-called top-down regulation. Late projections of the prefrontal cortex include the amygdala and brainstem, which regulate autonomic and HPA axis activity [7].

Additional signals from the anterior cingulate cortex and hippocampus contribute to stress-related nervous system activity. Under threatening external circumstances, this activity carries an adaptive response in the form of fear and anxiety, which are accompanied by a «fight or flight» response [8].

Hypothalamic activation caused by stress triggers a cascade involving the pituitary and adrenal glands, also known as the HPA axis. Under stressful conditions, the hypothalamus synthesizes corticotropin-releasing factor (CRF) and vasopressin. CRF stimulates the anterior pituitary gland to secrete ACTH (adrenocorticotrophic hormone), which stimulates the adrenal cortex to produce glucocorticoids. While glucocorticoids play an important counter-regulatory role (e.g., reducing HPA activation through negative feedback), they also lead to increased levels of adiposity, hypertension, and insulin resistance [9].

Stress-induced changes in the SNS and parasympathetic nervous system lead to significant physiological effects. Stimulation of the SNS leads to vasoconstriction and increased peripheral vascular resistance, which in turn leads to higher blood pressure and heart rate, as well as lower heart rate variability. Activation of the cutaneous sympathetic pathway causes sweating and flushing. Moreover, activation of the adrenal medulla SNS causes systemic release of epinephrine and norepinephrine, which in turn further enhances the sympathetic response [10].

One of the key physiological consequences of chronic stress is dysregulation of the immune system. Several stress-related pathways affect the transcription of immune response genes, including toll-like receptors (TLRs) and those regulated by NF- κ B (nuclear factor kappa beta) [11].

Stress also increases bone marrow leukopoietic proliferation and cytokine release (e.g., interleukin-6) through β -adrenergic signaling by upregulating norepinephrine and β 3-adrenergic receptors on progenitor inflammatory cells and macrophages [12–15].

These newly released inflammatory cells are primed to display increased expression of pro-inflammatory immune response genes and mechanisms for their release by feeding forward [16]. Subsequently, elevated levels of norepinephrine combine with bone marrow stromal cells via β 3-adrenergic receptors to attenuate the production of CXCL12 (C-X-C chemokine ligand 12), which normally functions to keep leukocytes within the bone marrow [12, 17–19]. This stress-induced provoking of immune cell responses and cytokine production

прозапальної імунної відповіді та механізмів їхнього вивільнення шляхом подачі вперед (feed-forward) [16]. Надалі підвищений рівень норепінефрину поєднується зі стромальними клітинами кісткового мозку за рахунок $\beta 3$ -адренергічних рецепторів для послаблення продукції CXCL12 (C-X-C хемокін ліганд 12), який зазвичай функціонує для того, щоб залишити лейкоцити всередині кісткового мозку [12, 17–19]. Це підкреслене стресом провокування відповіді імунних клітин та продукція цитокінів потенціює атеросклероз [20, 21]. Водночас, стрес знижує антивіральну активність [22].

Глюкокортикоїди пригнічують антивіральні генні програми (такі як інтерферон-регулюючі фактори), та катехоламіни пригнічують інтерферон-регулюючі фактори шляхом стимуляції лейкоцит-адренергічних рецепторів, все це підвищує ризик захворювання на вірусні інфекції [23].

Таким чином, імунна дизрегуляція, спричинена стресом, призводить до більшого запалення зі зниженим імуноконтролем, що згодом сприяє розвитку кількох супутніх захворювань. Внаслідок впливу на нейрогормональну активність та запалення, хронічний стрес також пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, зміненою судинною реактивністю та підвищенням коагуляції. На додачу, нейрогормональний та запальний ефекти стресу викликають більше атеросклеротичне запалення. Разом ці фактори потенціюють атеросклеротичний ризик та мають значний вплив на його зв'язок з ССЗ [3, 23–25].

У дослідженні INTERHEART показано, що підвищений рівень стресу асоціювався з більш ніж удвічі вищим ризиком інфаркту міокарда після корекції за іншими факторами ризику ССЗ [26].

У подальшому така асоціація була незалежною від соціоекономічного статусу та факторами способу життя. Аналогічно, хронічний стрес асоціювався з підвищеним ризиком інсульту та несприятливим прогнозом ССЗ [27].

Гострий стрес, який досліджувався під час різноманітних катастроф або емоційних подій, асоціювався з підвищеним короткостроковим ризиком ССЗ, особливо серед тих, хто вже мав будь-який з факторів ризику. Землетрус, що відбувся у 2004 у Нортриджі, призвів до підвищеного ризику раптової серцевої смерті приблизно у 3,5 разу у день, коли стався [28].

У 2006 році, під час футбольних матчів міжнародної асоціації футболу World Cup у Німеччині, частота гострих коронарних синдромів у місці проведення матчів підвищилась у 2,7 разу, коли команда Німеччини брала участь у матчах та у 6 разів, коли Німеччина вибула з ігор. Цікаво, що у дні, коли Німеччина не грала, підвищення рівня гострих коронарних подій не відбувалось [28].

Гострий стрес також є фактором ризику синдрому Такоцубо [29].

Щодо хронічного стресу, існує взаємозв'язок між ним та ССЗ з позицій того, що він є тригером нездорового харчування та збільшення маси тіла, гіпертензії та ожиріння [30–32].

У той же час хронічний стрес підвищує ризик ЦД та погіршує контроль глікемії серед діабетиків [33].

Стрес-залежні стани асоціюються з підвищеною частотою паління [34, 35].

potentiates atherosclerosis [20, 21]. At the same time, stress reduces antiviral activity [22].

Glucocorticoids suppress antiviral gene programs (such as interferon-regulatory factors), and catecholamines suppress interferon-regulatory factors by stimulating leukocyte adrenergic receptors, thus increasing the risk of viral infections [23].

Thus, stress-induced immune dysregulation leads to greater inflammation with reduced immunosurveillance, which subsequently contributes to the development of several comorbidities. Due to its effects on neurohormonal activity and inflammation, chronic stress is also associated with endothelial dysfunction, altered vascular reactivity, and increased coagulation. In addition, the neurohormonal and inflammatory effects of stress cause more atherosclerotic inflammation. Together, these factors potentiate atherosclerotic risk and have a significant impact on its association with CVD [3, 23–25].

The INTERHEART study showed that elevated stress levels were associated with more than twice the risk of myocardial infarction after adjusting for other CVD risk factors [26]. Subsequently, this association was independent of socioeconomic status and lifestyle factors. Similarly, chronic stress was associated with an increased risk of stroke and poor CVD outcomes [27].

Acute stress, which was studied during various disasters or emotional events, was associated with an increased short-term risk of CVD, especially among those who already had any of the risk factors. The 2004 Northridge earthquake led to an increased risk of sudden cardiac death of about 3.5 times the day it occurred [28].

In 2006, during the FIFA World Cup in Germany, the incidence of acute coronary syndromes at the venues increased 2.7-fold when the German team was participating and 6-fold when Germany got eliminated. Interestingly, on days when Germany did not play, there was no increase in the rate of acute coronary events [28].

Acute stress is also a risk factor for Takotsubo syndrome [29].

Regarding chronic stress, there is a relationship between it and CVD in that it is a trigger for unhealthy eating and weight gain, hypertension, and obesity [30–32]. At the same time, chronic stress increases the risk of diabetes and worsens glycemic control among diabetics [33].

Stress-related conditions are associated with increased smoking rates [34, 35].

Matsumura K., et al., 2023, investigated the level of stress on the K6 scale, ≥ 6 was considered psychological stress, in a national study based on the Japanese population with and without CVD. Older patients with CVD were more likely to experience psychological distress compared to patients without CVD. Multiple factors, including clinical, socioeconomic, and lifestyle variables, have been associated with psychological distress [36].

Batty G.D., et al., 2021, tested the hypothesis that individuals who reported persistent stress throughout their lives would experience the most adverse levels of CVD risk factors, including measures of inflammation, metabolism of glucose and lipids, some of which are also important health indicators on their own. The main finding was that the experience of persistent episodes of psychological stress during the early life cycle showed only weak associations with selected biomarkers in midlife, which

Matsumura K. та співавт., 2023, досліджували рівень стресу за шкалою K6, ≥ 6 вважалося психологічним стресом в національному дослідженні, що базувалося на популяції Японії, з та без ССЗ. Старші пацієнти з ССЗ частіше мали психологічний стрес у порівнянні з пацієнтами без ССЗ. Множинні фактори, включаючи клінічні, соціоекономічні та перемінні, пов'язані з образом життя, були асоційовані з психологічним стресом [36].

Batty G.D. та співавт., 2021, перевірили гіпотезу про те, що особи, які повідомляли про постійний стрес протягом життя, зазнають найнесприятливіших рівнів факторів ризику ССЗ, включаючи показники запалення, метаболізм глюкози та ліпіди, деякі з яких також є важливими показниками здоров'я самі по собі. Основним висновком було те, що досвід постійних епізодів психологічного стресу протягом раннього життєвого циклу показав лише слабкі зв'язки з вибраними біомаркерами у середньому віці, що не підтверджує гіпотезу про шкідливий вплив накопичення стресу [37].

El-Sayed Awaad A. та співавт., 2023, оцінили фізичну активність та харчові звички, а також виміряли рівень психологічного стресу у машиністів поїздів Єгипту. Робота машиніста поїзда незалежно пов'язана з ожирінням та психологічним стресом [38].

Дослідження Zhang L. та співавт., 2022, було направлене на аналіз поширеності та фактори ризику ССЗ та психологічного стресу у науковиць та техніків у Китаї. Параметри оцінки в цьому дослідженні включали в себе вік, стать, сімейний стан, освіту, прибуток за місяць, години сну, проблеми при засинанні, паління, вживання алкоголю, стрес, пов'язаний з роботою, робоче вигорання, серцево-судинні симптоми, ССЗ, сімейний анамнез та симптоми депресії та тривожності. Це дослідження сфокусовано на даних жінок. Було встановлено, що попри звичні фактори ризику, неконтрольоване робоче вигорання, симптоми депресії та тривожності були пов'язані з вищим ризиком ССЗ у жінок; безсоння, надвисокий стрес у роботі, неконтрольоване вигорання та ССЗ були пов'язані з вищим ризиком депресивних симптомів та тривожності; безсоння, надвисокий стрес при роботі та неконтрольоване вигорання були пов'язані з ССЗ у поєднанні з симптомами депресії та тривоги. Згідно з дослідженням, мають бути прийняті міри для захисту науковиць та техніків від ССЗ та психологічного стресу [39].

Mommersteeg P.M.C. та співавт., 2024, дослідили ризики психосоціального стресу, включно з особистістю типу D (Type D personality), депресивними симптомами, тривожністю, позитивним настроєм, ворожістю та статусом здоров'я, втомою та загальною і специфічною для захворювання якістю життя для значних побічних серцево-судинних ефектів (major adverse cardiovascular event – MACE) у пацієнтів з необструктивною хворобою коронарних артерій (НХКА). У пацієнтів зі втомою, викликаною НХКА, низьким рівнем позитивного настрою та нижчим фізичним обмеженням, результат був пов'язаний з MACE, без відмінностей за статевою ознакою. Особистості типу D, психосоціальні фактори та статус здоров'я не давали можливості спрогнозувати побічні результати. Зменшення рівня психосоціального стресу є валідною метою саме по собі, хоча воно з меншою ймовірністю впливає на MACE у пацієнтів з НХКА [40].

does not support the hypothesis of a detrimental effect of accumulated stress [37].

El-Sayed Awaad A., et al., 2023, assessed physical activity and dietary habits, and measured the level of psychological stress in train drivers in Egypt. Train driver work is independently associated with obesity and psychological stress [38].

The study by Zhang L, et al., 2022, aimed to analyze the prevalence and risk factors of CVD and psychological stress in female scientists and engineers in China. The assessment parameters in this study included age, gender, marital status, education, monthly income, hours of sleep, trouble falling asleep, smoking, alcohol use, work-related stress, burnout, cardiovascular symptoms, CVD, family history, and symptoms of depression and anxiety. This study focuses on women's data. It was found that, despite the usual risk factors, uncontrolled job burnout, symptoms of depression and anxiety were associated with a higher risk of CVD in women; insomnia, excessive work stress, uncontrolled burnout, and CVD were associated with a higher risk of depressive symptoms and anxiety; insomnia, excessive work stress, and uncontrolled burnout were associated with CVD in combination with symptoms of depression and anxiety. According to the study, measures should be taken to protect female scientists and technicians from CVD and psychological stress [39].

Mommersteeg P.M.C., et al., 2024, examined the risks of psychosocial stress, including type D personality, depressive symptoms, anxiety, positive mood, hostility and health status, fatigue and general and disease-specific quality of life for major adverse cardiovascular event (MACE) in patients with non-obstructive coronary artery disease (NOCAD). In patients with fatigue caused by NOCAD, low levels of positive mood and lower physical limitation, the result was related to MACE, without any differences related to gender. Type D personalities, psychosocial factors and health status did not allow accurate adverse outcomes prediction. Reducing psychosocial stress is a valid goal in itself, although it is less likely to affect MACE in patients with NOCAD [40].

Gomes M.A., et al., 2020, evaluated 551 women with non-obstructive coronary artery disease who were included in the study Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Psychological stress was assessed in both this study and WISE-cardiovascular disease (CVD). Only one question was used, which was validated in the study INTERHEART: about the frequency of stress at work and/or at home during the past year. Responses in the WISE study included the following: 1 – never, 2 – at some moment, 3 – a few times, 4 – constantly felt stress during the last year and 5 – constantly feel stress during the last 5 years. Among women without obstructive coronary artery disease, psychological stress was associated with coronary heart disease symptoms and their risk factors. The prevalence and predictive level of physiological stress in this population supports the suggestion that the inclusion of stress assessment should be implemented in future studies of coronary heart disease [41].

The data known in the literature on military conflicts and their impact on the frequency of cardiovascular events, morbidity, and mortality from CVD should be considered. Armed conflicts have a devastating impact

Gomes M.A. та співавт., 2020, оцінювали 551 жінок з необструктивним ушкодженням коронарних судин, які були включені у дослідження Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Психологічний стрес оцінювали як у цьому дослідженні, так і у WISE-cardiovascular disease (CVD). Використовували лише одне питання, що було валідизовано у дослідженні INTERHEART, про частоту стресу на роботі та/або вдома протягом минулого року. Відповіді у дослідженні WISE включали наступні: 1 – ніколи, 2 – будь-коли, 3 – кілька разів, 4 – постійно відчуваю стрес протягом минулого року та 5 – постійно відчуваю стрес протягом останніх 5 років. Серед жінок без обструктивного ушкодження коронарних судин психологічний стрес асоціювався з симптомами коронарної хвороби серця та їхніми факторами ризику. Превалювання та предикторний рівень фізіологічного стресу у цій популяції підтримує припущення, що включення оцінки стресу повинно впроваджуватись у майбутні дослідження коронарної хвороби серця [41].

Окремим питанням слід розглянути відомі у літературі дані щодо воєнних конфліктів та їхнього впливу на частоту виникнення серцево-судинних подій, захворюваність, смертність від ССЗ. Збройні конфлікти мають нищівний вплив на здоров'я населення, самопочуття, викликають невідкладні стани. Страждають сім'ї, суспільства, установи, довкілля. Війна позначає насильство, переміщення населення, знищені інституції та інфраструктуру, атаки на професіоналів та установи. Переміщені цивільні, знаходячись у перенаселених місцях, з лімітованим доступом до чистої води, їжі, санітарії, потенційно є об'єктом несприятливих наслідків подій воєнного часу [42, 43].

Прокопів М. та співавт., 2024, вивчали епідеміологію цереброваскулярних подій та інсульту в резидентів Києва та Київської області. Учасники дослідницької команди порівнювали статистичні дані стосовно періоду з 2007 по 2023 рр. Виявлено зниження у превалюванні захворюваності на цереброваскулярні події серед дорослих Київщини у передвоєнний період. Серед факторів ризику враховували гіпертензію, коронарну хворобу серця, діабет, погані звички. Серед досліджуваних чинників специфічно не вивчали стрес з використанням опитувальників (для об'єктивізації ступеня та характеру показника), тому слід лише припустити його зростання з початку 2022 року. У перший рік війни частота цереброваскулярних подій та інсульту в Україні знижувались, але з початку другого року зростала на 15 та 22% відповідно. У 2022–2023 рр. смертність від цереброваскулярних подій зросла у Києві. Результати досліджень є доказом того, що вплив війни на епідеміологію цереброваскулярних захворювань був негативним [44].

Boos C. та співавт., 2019, проаналізували дані щодо 26 досліджень, які стосувались вивчення зв'язку травматичного ушкодження ветеранів воєнних конфліктів з підвищеним серцево-судинним ризиком з періодом спостереження за пацієнтами 1–43,6 року. Отримані під час збройних конфліктів травми асоціювались з достовірно підвищеним ризиком ССЗ та раптовою коронарною смертю. Цікаво, що в пацієнтів за наявності травматичного ушкодження, спостерігалась низька ШОЕ, що свідчило про низький рівень

on the health and well-being of the population, causing emergency conditions. Families, societies, institutions, and the environment suffer. War means violence, population displacement, destruction of institutions and infrastructure, attacks on professionals and facilities. Displaced civilians, being in overcrowded areas with limited access to clean water, food, and sanitation, are potentially exposed to the adverse effects of wartime events [42, 43].

Prokopiv M. et al., 2024, studied the epidemiology of cerebrovascular events and stroke in residents of Kyiv and Kyiv region. The researchers compared statistical data for the period from 2007 to 2023. A decrease in the prevalence of cerebrovascular events among adults in the Kyiv region in the pre-war period was found. Risk factors included hypertension, coronary heart disease, diabetes, and harmful habits. Among the factors studied, stress was not specifically investigated using questionnaires (to objectify the degree and nature of the indicator), so we can only assume its growth since the beginning of 2022. In the first year of the war, the incidence of cerebrovascular events and stroke in Ukraine decreased, but since the beginning of the second year it increased by 15 and 22%, respectively. In 2022–2023 mortality from cerebrovascular events increased in Kyiv. The results of the research provide evidence that the impact of the war on the epidemiology of cerebrovascular diseases was negative [44].

Boos C., et al., 2019, analyzed data from 26 studies examining the association of traumatic injury in veterans of military conflicts with increased cardiovascular risk with a follow-up period of 1–43.6 years. Injuries sustained during armed conflicts were associated with a significantly increased risk of CVD and sudden coronary death. Patients with traumatic injury had low ESR, indicating a low level of inflammation in them, which ruled out the influence of inflammation on subsequent cardiovascular events. Conflict participants without traumatic injury had a marginal, low-strength risk of cardiovascular death compared with a control group of participants who were not directly involved in armed conflict [45].

The study by Jawad M., et al., 2019, analyzed 65 studies that covered 23 conflicts. Sixty-six percent of them were conducted with poor quality. The authors found evidence that armed conflict was associated with increased risk of CVD, endocrine diseases, elevated blood pressure, lipids, alcohol and tobacco use. Such associations were more typical for mortality from chronic ischemic heart disease or non-specific heart disease, elevated systolic blood pressure, and tobacco smoking. Associations between armed conflict and other events showed no differences or were of unknown origin [46].

Korinek K., et al., 2020, reported results from the Vietnam Health and Aging Study (VHAS). VHAS – is an international research, financed by National Institutes of Health/National Institute of Aging (R01 AG052537), and allows to investigate the mechanisms of relationships between various influences of armed conflicts during the Vietnam War and multiple measurements of health in elder population. In terms of VHAS, data were collected on 2,447 Vietnamese adults aged 60 and older to examine life course, social, health-related, and mortality transitions in a population of war survivors. A survey in terms of VHAS was conducted from May to August

запального процесу в них, а це виключало вплив запалення на подальші серцево-судинні події. В учасників конфлікту без травматичного ушкодження спостерігався граничний, з низькою силою доказів, ризик серцево-судинної смерті у порівнянні з контрольною групою учасників, які безпосередньо не брали участь у збройних конфліктах [45].

У дослідженні Jawad M. та співавт., 2019, проаналізовано 65 досліджень, у яких було висвітлено 23 конфлікти. Шістдесят шість відсотків з них були проведені з низькою якістю. Автори виявили докази того, що збройний конфлікт асоціювався з підвищеним ризиком ССЗ, ендокринних захворювань, підвищеним артеріальним тиском, ліпідів, вживанням алкоголю та тютюну. Такі асоціації були більш характерні для смертності від хронічної ішемічної хвороби серця або неспецифічного захворювання серця, підвищеного систолічного артеріального тиску та табакопаління. Асоціації між збройним конфліктом та іншими подіями не показали відмінностей, або мали невідоме походження [46].

Korinek K. та співавт., 2020, доповіли результати В'єтнамського дослідження здоров'я та старіння (Vietnam Health and Aging Study (VHAS)). VHAS – це міжнародне дослідження, яке було фінансоване Національними Інститутами Здоров'я/Національним Інститутом Старіння (R01 AG052537), та дозволяє дослідити механізми зв'язку між різноманітними впливами збройних конфліктів під час В'єтнамської війни та множинними вимірами здоров'я у популяції похилого віку. В рамках VHAS, було зібрано дані про 2447 в'єтнамських дорослих, віком 60 та старше з метою оцінки факторів, які впливають на показники здоров'я та смертність у осіб, які вижили під час війни. Опитування в рамках VHAS було проведене з травня по серпень 2018 р. Воно включало в себе приблизно 2,5-годинне особисте (1 на 1) інтерв'ю на дому і збір біомаркерів протягом 30 хвилин. Результати оцінки біомаркерів дозволяли провести оцінку біологічних шляхів, пов'язаних з травматичним стресом, хронічним стресом, подіями, пов'язаними зі здоров'ям та фізіологічним старінням. Загалом, участь в компоненті «збору біомаркерів» дослідження була високою. Майже 96% учасників погодились на забір біомаркерів. Опитувальник VHAS оцінював частоту та вираженість кожного явища на шкалі впливу стресу, пов'язаного з війною. Це дослідження надає докази з унікального базованого на популяції опитувальника, який свідчить, що стресові фактори, пов'язані з війною, які мали в своєму житті особи з когорти старших дорослих (60+ років), демонструють значний зв'язок з діапазоном серцево-судинних станів у старшому віці. Серед респондентів VHAS, стрес, асоційований з війною, значним чином схожий на ПТСР симптоми, що призводить до підвищення ймовірності дисліпідемії, серцевих захворювань і інсультів у старшому віці. В цьому сенсі учасники дослідження, чії історії життя мають різноманітний вплив війни та військової служби, демонструють зв'язок між впливом війни та серцево-судинними захворюваннями, з впливом ПТСР, який певною мірою співвідноситься з популяцією ветеранів США, яку часто досліджують [47].

Дослідження Loutati R. та співавт., 2024, планувалось як одноцентрове обсерваційне когортне

2018. It included approximately 2.5 hours of in-person (1-on-1) interviews at home and 30 minutes dedicated to biomarker collection. The results of the biomarker assessment allowed the assessment of biological pathways associated with traumatic stress, chronic stress, health-related events, and physiological aging. Overall, participation in the «biomarker collection» component of the study was high. Almost 96% of participants agreed to have biomarkers collected. The VHAS questionnaire assessed the frequency and severity of each phenomenon on the war-related stress impact scale. This study provides evidence from a unique population-based questionnaire that suggests that war-related stressors experienced by individuals in a cohort of older adults (60+ years) demonstrate a significant association with a range of cardiovascular conditions in older age. Among VHAS respondents, war-associated stress significantly resembles PTSD symptoms, leading to increased odds of dyslipidemia, heart disease, and stroke in older age. In this sense, study participants whose life histories have varied exposure to war and military service demonstrate a link between war exposure and cardiovascular disease, with the impact of PTSD correlating to some extent with the US veteran population that is often studied [47].

The study by Loutati R. et al., 2024, was planned as a single-center observational cohort study conducted in an Intensive Coronary Care Unit (ICCU) of the Shaare Zedek medical centre – a tertiary central hospital and one of the two largest medical centers in Jerusalem, which annually treats more than 1,000 patients with various cardiovascular diseases. The study population consisted of unselected consecutive patients admitted to the emergency department during the first three months of the Israel-Hamas conflict (October 7, 2023 – January 7, 2024) who were prospectively enrolled. The first three months of the conflict were studied, as the most intense hostilities occurred during this period. The second group of patients included in the study consisted of those admitted to the ICCU during the relevant period in 2022 (October 7, 2022 – January 7, 2023), and who were retrospectively included for comparative purposes. All patients admitted to the department during the study were also included in the study. All patients admitted to the ICCU during the first three months of the Israel-Hamas conflict (2023) were included and compared with patients admitted to the department during the same period but in 2022. The main outcome under evaluation was in-hospital mortality. Overall, 556 patients were included (184 women [33.1%]) with an age median of 70 (IQR 59–80). 295 (53%) were admitted to the emergency department during the first three months of the conflict. During this time, fewer Arab patients and more patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) were admitted during the conflict period (21.8% vs. 13.2%, $p < 0.001$, and 31.9% vs. 24.1%, $p = 0.04$, respectively), while patients with non-ST-segment elevation MI (NSTEMI) were admitted more frequently than during the year before the conflict (19.3% vs. 25.7%, $p = 0.09$). In-hospital mortality was similar in both groups (4.4% vs 3.4%, $p = 0.71$; HR 1.42; 95% CI 0.6 – 3.32, $p = 0.4$). In line with previous studies, a significant correlation has been demonstrated between cardiovascular disease (CVD) and periods of armed conflict, which can potentially be attributed

дослідження, яке проводилося у відділі інтенсивного коронарного догляду (Intensive Coronary Care Unit (ICCU)) медичного центру Shaare Zedek – третинного центрального шпиталю і одного з двох найбільших медичних центрів в Єрусалимі, який щорічно лікує більше ніж 1000 пацієнтів з різноманітними серцево-судинними захворюваннями. Популяція дослідження складалась з невибраних послідовних пацієнтів, що поступали до відділення невідкладної допомоги протягом перших трьох місяців конфлікту між Ізраїлем і Хамас (7 жовтня 2023 р. – 7 січня 2024 р.), яких було проспективно включено. Вивчалися перші три місяці конфлікту, оскільки за цей період сталися найбільш інтенсивні воєнні дії. Друга група пацієнтів, включена у дослідження, складалась з тих, хто поступив до ICCU протягом відповідного періоду в 2022 р. (7 жовтня 2022 р. – 7 січня 2023 р.), і яких ретроспективно включили з порівняльною метою. Всі пацієнти, які потрапили до відділу під час дослідження, також були включені у дослідження. Всі пацієнти, які потрапили до ICCU впродовж перших трьох місяців конфлікту між Ізраїлем і Хамас (2023 р.) були включені і порівняні з пацієнтами, що потрапили до відділу у той самий період, але у 2022 р. Головний результат, який оцінювався – внутрішньошпитальна смертність. Загалом було включено 556 пацієнтів (184 жінки [33,1%]) з віковою медіаною 70 (IQR 59–80). З них 295 (53%) потрапили до відділення невідкладної допомоги протягом перших трьох місяців конфлікту. За цей час звернулося менше арабських пацієнтів та більше осіб, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ) з підйомом ST-сегмента (STEMI) під час періоду конфлікту (21,8% проти 13,2%, $p < 0,001$, та 31,9% проти 24,1%, $p = 0,04$, відповідно), в той час як пацієнти з ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI) поступали частіше, ніж під час року до конфлікту (19,3% проти 25,7%, $p = 0,09$). Внутрішньошпитальна смертність була подібною в обох групах (4,4% проти 3,4%, $p = 0,71$; HR 1,42; 95% CI 0,6 – 3,32, $p = 0,4$). Відповідно до попередніх досліджень, було продемонстровано достовірну кореляцію між серцево-судинними захворюваннями (CC3) та періодами збройних конфліктів, що потенційно можна віднести до психологічного стресу, характерному в таких умовах. Також, був виявлений тренд, котрий викликає занепокоєння: зменшення кількості людей з арабської популяції, які зверталися по медичну допомогу, що могло призвести до небажаних результатів. Підвищена частота ІМ з елевацією ST (STEMI) та аритмій були очевидні під час періоду конфлікту у порівнянні з фазою контролю. Попри ці спостереження, не було виявлено значних змін у внутрішньошпитальній смертності під час конфлікту. Протягом перших трьох місяців конфлікту менше пацієнтів з арабської популяції і більше пацієнтів зі STEMI були ушпиталені до відділення невідкладної допомоги. Тим не менш, внутрішньошпитальна смертність була подібною в обох групах [48].

Al-Makhamreh H. та співавт., 2021, продемонстрували жорсткий взаємозв'язок між стресом та інфарктом міокарда. У дослідженні проаналізовано складність коронарної хвороби серця серед сирійських біженців, які звернулись до іорданського університетського госпіталю у зв'язку зі стресом, пов'язаним з війною. Дослідження було ретроспективним, в ньому

to the psychological stress typical of such conditions. Also, a worrying trend was identified: a decrease in the number of people from the Arab population seeking medical care, which could lead to undesirable outcomes. Increased incidence of ST-elevation MI (STEMI) and arrhythmias were evident during the conflict period compared with the control phase. Despite these observations, no significant changes in in-hospital mortality were found during the conflict. During the first three months of the conflict, fewer patients from the Arab population and more patients with STEMI were admitted to the emergency department. However, in-hospital mortality was similar in both groups [48].

Al-Makhamreh H. et al., 2021, demonstrated a strong relationship between stress and myocardial infarction. The study analyzed the severity of coronary heart disease among Syrian refugees who presented to Jordan University Hospital due to war-related stress. The study was retrospective, using the SYNTAX I scale to assess all participants who underwent coronary catheterization during their hospital stay from May 2014 to December 2017. As a result, significant associations were observed between war stressors and high scores on the SYNTAX (SX) scale. The strongest correlations between war-related stress and the degree of coronary artery damage were observed in those refugees who crossed the «green line». Regression analysis demonstrated that war stressors were predictors of increased SX score even after adjusting for common coronary heart disease risk factors – none of which were associated with SX score. The findings suggest that exposure to war-related stressors may increase the severity of coronary heart disease in Syrian refugees [49].

Ahmed T., et al., 2023, showed that approximately 30% of 700.000 Gulf War veterans suffered from chronic symptoms of war-related illnesses. Among these was exposure to toxic substances, which contributed to morbidity, metabolic dysregulation, and dyslipidemia. The study examined associations between war-related stress and atherosclerotic cardiovascular disease, diabetes, hyperlipidemia, and hypertension in veterans of the Persian Gulf War (1990–1991). The data obtained was collected from 2014 to 2016. from the National Registry of Persian War Veterans ($n = 942$) and the Veterans Health Administration electronic database ($n = 669$), meaning those who already had any chronic disease at the time of the war. A multivariate logistic regression model was used to test associations between CVD incidence, diabetes, hyperlipidemia, and hypertension in veterans. It turned out that the incidence was associated with hypertension (adjusted odds ratio [aOR], 1.67 [95% CI, 1.18 – 2.36]), hyperlipidemia (aOR, 1.46 [95% CI, 1.03-2.05]), and CVD (aOR, 2.65 [95% CI, 1.56 – 4.51]). In veterans from the electronic database of the healthcare organization – with documented diabetes mellitus (OR, 2.34 [95% CI, 1.43 – 3.82]) and hypertension (OR, 2.84 [95% CI, 1.92 – 4.20]). That is, Gulf War veterans without concomitant chronic disease had a higher incidence of hyperlipidemia, hypertension, diabetes, and CVD [50].

A number of questionnaires have been found in the available literature that can be used to objectify the level of stress. Among them – Perceived Stress Scale (PSS) [51], DASS questionnaire, grouped into

використовували шкалу SYNTAX I для оцінки усіх учасників, яким проводилась катетеризація коронарних судин протягом перебування у госпіталі за період з травня 2014 р. по грудень 2017 р. Як результат – спостерігались достовірні асоціації між стресорами війни та високим ступенем шкали SYNTAX (SX). Найсильніші кореляції між стресом, що зумовлений війною та ступенем пошкодження коронарних судин, спостерігались у тих біженців, які перетнули «зелену лінію». Регресійний аналіз продемонстрував, що стресори війни були предикторами підвищеного ступеня шкали SYNTAX навіть після корекції за звичайними факторами ризику коронарної хвороби серця – жоден з них не асоціювався зі ступенем шкали SYNTAX. Знахідки вчених припускають, що вплив стресорів, зумовлених війною, можуть підвищувати тяжкість коронарної хвороби серця у сирійських біженців [49].

Ahmed T. та співавт., 2023, показали, що приблизно 30% з 700000 ветеранів війни у Перській затоці потерпали від хронічних симптомів захворювань, зумовлених війною. Серед них був вплив токсичних речовин, що сприяло захворюваності, метаболічній дисрегуляції та дисліпідемії. У дослідженні вивчали асоціації між стресом, зумовленим війною, та атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, діабетом, гіперліпідемією, гіпертензією у ветеранів війни у Перській затоці (1990 – 1991 рр.). Дані, що отримані, було зібрано з 2014 по 2016 рр. з Національного реєстру ветеранів Перської війни (n = 942) та електронної бази даних Veterans Health Administration (n = 669), тобто, тих, в кого на момент війни вже існувало будь-яке хронічне захворювання. Для тестування асоціацій захворюваності на ССЗ, діабет, гіперліпідемію, гіпертензію у ветеранів використали мультиваріантну модель логістичної регресії. Виявилось, що захворюваність асоціювалась з гіпертензією (adjusted odds ratio [aOR], 1.67 [95% CI, 1.18 – 2.36]), гіперліпідемією (aOR, 1.46 [95% CI, 1.03 – 2.05]), та ССЗ (aOR, 2.65 [95% CI, 1.56 – 4.51]). У ветеранів з електронної бази організації охорони здоров'я – із задокументованим цукровим діабетом (OR, 2.34 [95% CI, 1.43 – 3.82]) та гіпертензією (OR, 2.84 [95% CI, 1.92 – 4.20]). Тобто, у ветеранів війни у Перській затоці без супутньої хронічної хвороби спостерігалась більш висока частота гіперліпідемії, гіпертензії, цукрового діабету та ССЗ [50].

У доступній літературі знайдено низку опитувальників, за допомогою яких можливо об'єктивізувати рівень стресу. Серед них – Perceived Stress Scale (PSS) [51], опитувальник DASS, який надійно згрупований у три шкали: (a) – депресія (DASS-D), (в) – тривожність (DASS-A), (с) – стрес (DASS-S). Шкала депресії включає симптоми, що відображають дисфоричний настрій (печаль або марність), шкала тривожності – фізичне збудження, страх, панічні атаки (тремтіння або блідість), шкала стресу – напруженість, дратівливість, схильність до надто гострого реагування на стресори [52, 53] та інші. Для оцінки рівня стресу можливо обрати будь-який зі знайдених у літературі опитувальників – мобільні доступні технології цього процесу можуть стати у нагоді для проспективного дослідження оцінки стресу популяції в реальному часі.

three scales: (d) – depression (DASS-D), (a) – anxiety (DASS-A), (s) – stress (DASS-S). The depression scale includes symptoms reflecting dysphoric mood (sadness or worthlessness), the anxiety scale includes physical arousal, fear, panic attacks (tremor or pallor), the stress scale includes tension, irritability, tendency to overreact to stressors [52, 53] and others. To assess stress levels, it is possible to choose any of the questionnaires found in the literature – mobile available technologies for this process may be useful for a prospective study of population stress assessment in real time.

ВИСНОВКИ

Стрес є важливим і невід'ємним явищем в нашому житті, а також суттєвим фактором впливу на розвиток різноманітних захворювань, в тому числі – ССЗ. Це природна реакція організму на зміни та виклики, що можуть бути як позитивними, так і негативними. Війна, природні катастрофи, спортивні події та інші явища можуть сприяти збільшенню рівня стресу та, відповідно, призводити до виникнення або погіршення перебігу ССЗ. Оцінку психологічного стану пацієнта можливо інтегрувати у закладах первинної допомоги та використати для передбачення можливих серцево-судинних ускладнень. Втручання, спрямовані на пом'якшення впливу стресу, можуть потенційно знизити серцево-судинний ризик.

CONCLUSIONS

Stress is an important and integral phenomenon in our lives, as well as a significant factor influencing the development of various diseases, including cardiovascular diseases. It is the body's natural reaction to changes and challenges, which can be both positive and negative. War, natural disasters, sporting events and other events can contribute to increased stress levels and, accordingly, lead to the occurrence or worsening of CVD. Assessment of the patient's psychological state can be integrated into primary care settings and used to predict possible cardiovascular complications. Interventions aimed at mitigating the effects of stress can potentially reduce cardiovascular risk.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Chu B., Marwaha K., Sanvictores T., Awosika A.O., Ayers D. Physiology, stress reaction. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>
2. Osborne M.T., Shin L.M., Mehta N.N., Pitman R.K., Fayad Z.A., Tawakol A. Disentangling the links between psychosocial stress and cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2020. Vol. 13, № 8. P. e010931. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010931>
3. Dar T., Radfar A., Abohashem S., Pitman R.K., Tawakol A., Osborne M.T. Psychosocial stress and cardiovascular disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2019. Vol. 21. P. 23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0724-5>
4. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, № 34. P. 3227–3337. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
5. Backé E.M., Seidler A., Latza U., Rossmagel K., Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2012. Vol. 85, № 1. P. 67–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0643-6>
6. Wang S.S., Yan X.B., Hofman M.A., Swaab D.F., Zhou J.N. Increased expression level of corticotropin-releasing hormone in the amygdala and in the hypothalamus in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Neuroscience Bulletin*. 2010. Vol. 26, № 4. P. 297–303. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-010-0329-1>
7. McEwen B.S., Morrison J.H. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron*. 2013. Vol. 79, № 1. P. 16–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.028>
8. Penzo M.A., Moscarello J.M. From aversive associations to defensive programs: experience-dependent synaptic modifications in the central amygdala. *Trends in Neurosciences*. 2023. Vol. 46, № 9. P. 701–711. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.06.006>
9. Liu B., Zhang T.N., Knight J.K., Goodwin J.E. The glucocorticoid receptor in cardiovascular health and disease. *Cells*. 2019. Vol. 8, № 10. P. 1227. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101227>
10. Sloan R.P., Cole S.W. Parasympathetic neural activity and the reciprocal regulation of innate antiviral and inflammatory genes in the human immune system. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021. Vol. 98. P. 251–256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.08.217>
11. Turkheimer F.E., Veronese M., Mondelli V., Cash D., Pariante C.M. Sickness behaviour and depression: an updated model of peripheral-central immunity interactions. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2023. Vol. 111. P. 202–210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.03.031>
12. Dutta P., Courties G., Wei Y., Leuschner F., Gorbato R., Robbins C.S., et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature*. 2012. Vol. 487, № 7407. P. 325–329. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11260>
13. Hodes G.E., Pfau M.L., Leboeuf M., Golden S.A., Christoffel D.J., Bregman D., et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014. Vol. 111, № 45. P. 16136–16141. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1415191111>

REFERENCES

1. Chu B., Marwaha K., Sanvictores T., Awosika A.O., Ayers D. Physiology, stress reaction. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>
2. Osborne MT, Shin LM, Mehta NN, Pitman RK, Fayad ZA, Tawakol A. Disentangling the links between psychosocial stress and cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(8):e010931. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010931>
3. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial stress and cardiovascular disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2019;21:23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0724-5>
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227–337. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
5. Backé EM, Seidler A, Latza U, Rossmagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2012;85(1):67–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0643-6>
6. Wang SS, Yan XB, Hofman MA, Swaab DF, Zhou JN. Increased expression level of corticotropin-releasing hormone in the amygdala and in the hypothalamus in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Neuroscience Bulletin*. 2010;26(4):297–303. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-010-0329-1>
7. McEwen BS, Morrison JH. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron*. 2013;79(1):16–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.028>
8. Penzo MA, Moscarello JM. From aversive associations to defensive programs: experience-dependent synaptic modifications in the central amygdala. *Trends in Neurosciences*. 2023;46(9):701–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.06.006>
9. Liu B, Zhang TN, Knight JK, Goodwin JE. The glucocorticoid receptor in cardiovascular health and disease. *Cells*. 2019;8(10):1227. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101227>
10. Sloan RP, Cole SW. Parasympathetic neural activity and the reciprocal regulation of innate antiviral and inflammatory genes in the human immune system. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021;98:251–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.08.217>
11. Turkheimer FE, Veronese M, Mondelli V, Cash D, Pariante CM. Sickness behaviour and depression: an updated model of peripheral-central immunity interactions. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2023;111:202–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.03.031>
12. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbato R, Robbins CS, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature*. 2012;487(7407):325–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11260>
13. Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(45):16136–41. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1415191111>

14. Heidt T., Sager H.B., Courties G., Dutta P., Iwamoto Y., Zaltsman A., et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nature Medicine*. 2014. Vol. 20, № 7. P. 754–758. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3589>
15. Roth L., Rombouts M., Schrijvers D.M., Lemmens K., De Keulenaer G.W., Martinet W., De Meyer G.R. Chronic intermittent mental stress promotes atherosclerotic plaque vulnerability, myocardial infarction and sudden death in mice. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 242, № 1. P. 288–294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.025>
16. Dantzer R. Psychoneuroimmunology. In: *Stress: Immunology and Inflammation*. Ed. George F. Academic Press, 2024. P. 91–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817558-3.00023-8>
17. Niraula A., Witcher K.G., Sheridan J.F., Godbout J.P. Interleukin-6 induced by social stress promotes a unique transcriptional signature in the monocytes that facilitate anxiety. *Biological Psychiatry*. 2019. Vol. 85, № 8. P. 679–689. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.030>
18. Nahrendorf M., Swirski F.K. Lifestyle effects on hematopoiesis and atherosclerosis. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116, № 5. P. 884–894. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303550>
19. Bernberg E., Ulleryd M.A., Johansson M.E., Bergström G.M. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 221, № 2. P. 359–365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.041>
20. Emami H., Singh P., MacNabb M., Vucic E., Lavender Z., Rudd J.H., et al. Splenic metabolic activity predicts risk of future cardiovascular events: demonstration of a cardiosplenic axis in humans. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 8, № 2. P. 121–130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.10.009>
21. Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Bianchi M., Rovesti M., Rocca M.G. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. 2031. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>
22. Smith A.P. The psychology of the common cold and influenza: implications for COVID-19. *International Journal of Clinical Virology*. 2020. Vol. 4. P. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.29328/journal.ijcv.1001011>
23. Steptoe A., Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *European Heart Journal*. 2002. Vol. 23, № 1. P. 13–25. DOI: <https://doi.org/10.1053/ehj.2001.2611>
24. Tsai S.-Y., Hsu J.-Y., Lin C.-H., Kuo Y.-C., Chen C.-H., Chen H.-Y., et al. Association of stress hormones and the risk of cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention*. 2024. Vol. 23. P. 200305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200305>
25. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021. Vol. 592, № 7855. P. 524–533. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
26. Lee S.-K., Chua A.-L., Fong C.H.Y., Ban B.C.H., Ng W.-L., Kong J.F., et al. Self-assessment of INTERHEART risk stratification among the middle-aged community in Malaysia. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, № 10. P. 2382. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15102382>
27. Booth J., Connelly L., Lawrence M., Chalmers C., Joice S., Becker C., et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurology*. 2015. Vol. 15. P. 233. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0456-4>
28. Wilbert-Lampen U., Leistner D., Greven S., Pohl T., Sper S., Völker C., et al. Cardiovascular events during World Cup soccer. *The New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 358, № 5. P. 475–483. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>
29. Hiestand T., Hänggi J., Klein C., Topka M.S., Jaguszewski M., Ghadri J.R., et al. Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71, № 7. P. 809–811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.022>
30. Morera L.P., Marchiori G.N., Medrano L.A., Defagó M.D. Stress, dietary patterns and cardiovascular disease: a mini-review. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 1226. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01226>
31. Chandola T., Brunner E., Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*. 2006. Vol. 332, № 7540. P. 521–525. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38693.435301.80>
32. Lloyd-Jones D.M., Lewis C.E., Schreiner P.J., Shikany J.M., Sidney S., Reis J.P. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study: JACC Focus Seminar 8/8. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. Vol. 78, № 3. P. 260–277. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.022>
33. Kumari M., Head J., Marmot M. Prospective study of social and other risk factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II study. *Archives of Internal Medicine*. 2004. Vol. 164, № 17. P. 1873–1880. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.17.1873>
34. Kearns N.T., Carl E., Stein A.T., Vujanovic A.A., Zvolensky M.J., Smits J.A.J., et al. Posttraumatic stress disorder and cigarette
14. Heidt T., Sager HB, Courties G, Dutta P, Iwamoto Y, Zaltsman A, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nature Medicine*. 2014;20(7):754–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3589>
15. Roth L, Rombouts M, Schrijvers DM, Lemmens K, De Keulenaer GW, Martinet W, De Meyer GR. Chronic intermittent mental stress promotes atherosclerotic plaque vulnerability, myocardial infarction and sudden death in mice. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):288–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.025>
16. Dantzer R. Psychoneuroimmunology. In: George F, editor. *Stress: Immunology and Inflammation*. Academic Press; 2024. p. 91–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817558-3.00023-8>
17. Niraula A, Witcher KG, Sheridan JF, Godbout JP. Interleukin-6 induced by social stress promotes a unique transcriptional signature in the monocytes that facilitate anxiety. *Biological Psychiatry*. 2019;85(8):679–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.030>
18. Nahrendorf M, Swirski FK. Lifestyle effects on hematopoiesis and atherosclerosis. *Circulation Research*. 2015;116(5):884–94. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303550>
19. Bernberg E, Ulleryd MA, Johansson ME, Bergström GM. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):359–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.041>
20. Emami H, Singh P, MacNabb M, Vucic E, Lavender Z, Rudd JH, et al. Splenic metabolic activity predicts risk of future cardiovascular events: demonstration of a cardiosplenic axis in humans. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(2):121–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.10.009>
21. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Bianchi M, Rovesti M, Rocca MG. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2031. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>
22. Smith AP. The psychology of the common cold and influenza: implications for COVID-19. *International Journal of Clinical Virology*. 2020;4:27–31. DOI: <https://doi.org/10.29328/journal.ijcv.1001011>
23. Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *European Heart Journal*. 2002;23(1):13–25. DOI: <https://doi.org/10.1053/ehj.2001.2611>
24. Tsai SY, Hsu JY, Lin CH, Kuo YC, Chen CH, Chen HY, et al. Association of stress hormones and the risk of cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention*. 2024;23:200305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200305>
25. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–33. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
26. Lee SK, Chua AL, Fong CHY, Ban BCH, Ng WL, Kong JF, et al. Self-assessment of INTERHEART risk stratification among the middle-aged community in Malaysia. *Nutrients*. 2023;15(10):2382. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15102382>
27. Booth J, Connelly L, Lawrence M, Chalmers C, Joice S, Becker C, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurology*. 2015;15:233. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0456-4>
28. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, Pohl T, Sper S, Völker C, et al. Cardiovascular events during World Cup soccer. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(5):475–83. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>
29. Hiestand T, Hänggi J, Klein C, Topka MS, Jaguszewski M, Ghadri JR, et al. Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):809–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.022>
30. Morera LP, Marchiori GN, Medrano LA, Defagó MD. Stress, dietary patterns and cardiovascular disease: a mini-review. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:1226. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01226>
31. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*. 2006;332(7540):521–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38693.435301.80>
32. Lloyd-Jones DM, Lewis CE, Schreiner PJ, Shikany JM, Sidney S, Reis JP. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study: JACC Focus Seminar 8/8. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(3):260–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.022>
33. Kumari M, Head J, Marmot M. Prospective study of social and other risk factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II study. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(17):1873–80. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.17.1873>
34. Kearns NT, Carl E, Stein AT, Vujanovic AA, Zvolensky MJ, Smits JAJ, et al. Posttraumatic stress disorder and cigarette smoking:

- smoking: a systematic review. *Depression and Anxiety*. 2018; Vol. 35, № 11. P. 1056–1072. DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22828>
35. Kivimäki M., Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2018; Vol. 15, № 4. P. 215–229. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>
36. Matsumura K., Kakiuchi Y., Tabuchi T., Takase T., Ueno M., Maruyama M., et al. Risk factors related to psychological distress among elderly patients with cardiovascular disease. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2023; Vol. 22, № 4. P. 392–399. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurcn/zvac064>
37. Batty G.D., Hamer M., Gale C.R. Life course psychological distress and cardiovascular disease risk factors in middle age: birth cohort study. *Cardiovascular Research*. 2021; Vol. 117, № 2. P. 364–366. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa335>
38. El-Sayed Awaad A., El-Bestar S., El-Gilany A.H., Al-Wehedy A., El Hadidy S.S. Cardiovascular risk factors among train drivers, Mansoura, Egypt. *Archives of Environmental and Occupational Health*. 2023; Vol. 78, № 6. P. 329–338. DOI: <https://doi.org/10.1080/19338244.2023.2230119>
39. Zhang L., Bao Y., Li G., Tao S., Liu M. Prevalence and risk factors of cardiovascular diseases and psychological distress among female scientists and technicians. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2022; Vol. 23, № 12. P. 1057–1064. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B2200162>
40. Mommersteeg P.M.C., Lodder P., Aarnoudse W., Magro M., Widdershoven J.W. Psychosocial distress and health status as risk factors for ten-year major adverse cardiac events and mortality in patients with non-obstructive coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2024; Vol. 406. P. 132062. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132062>
41. Gomez M.A., Merz N.B., Eastwood J.A., Pepine C.J., Handberg E.M., Bittner V., et al. Psychological stress, cardiac symptoms, and cardiovascular risk in women with suspected ischaemia but no obstructive coronary disease. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*. 2020; Vol. 36, № 3. P. 264–273. DOI: <https://doi.org/10.1002/smi.2928>
42. Kaddoura R., Al-Hijji M. The multifaceted impact of warfare on cardiovascular health. *European Heart Journal*. 2024; Vol. 45, № 38. P. 3904–3907. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae437>
43. Parkhomenko A. Russia's war in Ukraine and cardiovascular health care. *Circulation*. 2023; Vol. 147, № 10. P. 779–781. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063196>
44. Prokopiv M., Okuneva S.-M., Heletiuk Y., Fartushna O., Symonenko G. The influence of the war events on the epidemiology of cerebrovascular diseases and strokes among residents of Kyiv, Ukraine. *International Neurological Journal*. 2024; Vol. 20. P. 394–399. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1119>
45. Boos C.J., De Villiers N., Dyball D., McConnell A., Bennett A.N. The relationship between military combat and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Vascular Medicine*. 2019; Vol. 2019. P. 9849465. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9849465>
46. Jawad M., Varnos E.P., Najim M., Roberts B., Millett C. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. *Heart*. 2019; Vol. 105, № 18. P. 1388–1394. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314459>
47. Korinek K., Young Y., Teerawichitchainan B., Kim Chuc N.T., Kovnick M., Zimmer Z. Is war hard on the heart? Gender, wartime stress and late life cardiovascular conditions in a population of Vietnamese older adults. *Social Science & Medicine*. 2020; Vol. 265. P. 113380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113380>
48. Loutati R., Bruoha S., Taha L., Karmi M., Perel N., Maller T., et al. The effect of war on STEMI incidence: insights from intensive cardiovascular care unit admissions. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; Vol. 13, № 5. P. 1356. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13051356>
49. Al-Makhamreh H., Alkhulaifat D., Al-Ani A., Mafrachi B., Saadeh A., Al-Ani H., et al. The impact of war-related stress on coronary artery disease severity in war survivors: a SYNTAX study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; Vol. 18, № 6. P. 3233. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18063233>
50. Ahmed S.T., Li R., Richardson P., Ghosh S., Steele L., White D.L., et al. Association of atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, diabetes, and hyperlipidemia with Gulf War illness among Gulf War veterans. *Journal of the American Heart Association*. 2023; Vol. 12, № 19. e029575. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029575>
51. Yılmaz Koğar E., Koğar H. A systematic review and meta-analytic confirmatory factor analysis of the perceived stress scale (PSS-10 and PSS-14). *Stress and Health*. 2024; Vol. 40, № 1. P. e3285. DOI: <https://doi.org/10.1002/smi.3285>
52. Lovibond S.H., Lovibond P.F. *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales*. 2nd ed.. Sydney: Psychology Foundation of Australia, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1037/t01004-000>
53. Vaccarino V., Bremner J.D. Stress and cardiovascular disease: an update. *Nature Reviews Cardiology*. 2024; Vol. 21, № 9. P. 603–616. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01024-y>
- a systematic review. *Depression and Anxiety*. 2018;35(11):1056–72. DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22828>
35. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(4):215–29. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>
36. Matsumura K, Kakiuchi Y, Tabuchi T, Takase T, Ueno M, Maruyama M, et al. Risk factors related to psychological distress among elderly patients with cardiovascular disease. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2023;22(4):392–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurcn/zvac064>
37. Batty GD, Hamer M, Gale CR. Life course psychological distress and cardiovascular disease risk factors in middle age: birth cohort study. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):364–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa335>
38. El-Sayed Awaad A, El-Bestar S, El-Gilany AH, Al-Wehedy A, El Hadidy SS. Cardiovascular risk factors among train drivers, Mansoura, Egypt. *Archives of Environmental and Occupational Health*. 2023;78(6):329–38. DOI: <https://doi.org/10.1080/19338244.2023.2230119>
39. Zhang L, Bao Y, Li G, Tao S, Liu M. Prevalence and risk factors of cardiovascular diseases and psychological distress among female scientists and technicians. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2022;23(12):1057–64. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B2200162>
40. Mommersteeg PMC, Lodder P, Aarnoudse W, Magro M, Widdershoven JW. Psychosocial distress and health status as risk factors for ten-year major adverse cardiac events and mortality in patients with non-obstructive coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2024;406:132062. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132062>
41. Gomez MA, Merz NB, Eastwood JA, Pepine CJ, Handberg EM, Bittner V, et al. Psychological stress, cardiac symptoms, and cardiovascular risk in women with suspected ischaemia but no obstructive coronary disease. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*. 2020;36(3):264–73. DOI: <https://doi.org/10.1002/smi.2928>
42. Kaddoura R, Al-Hijji M. The multifaceted impact of warfare on cardiovascular health. *European Heart Journal*. 2024;45(38):3904–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae437>
43. Parkhomenko A. Russia's war in Ukraine and cardiovascular health care. *Circulation*. 2023;147(10):779–81. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063196>
44. Prokopiv M, Okuneva S-M, Heletiuk Y, Fartushna O, Symonenko G. The influence of the war events on the epidemiology of cerebrovascular diseases and strokes among residents of Kyiv, Ukraine. *International Neurological Journal*. 2024;20:394–9. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1119>
45. Boos CJ, De Villiers N, Dyball D, McConnell A, Bennett AN. The relationship between military combat and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Vascular Medicine*. 2019;2019:9849465. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9849465>
46. Jawad M, Varnos EP, Najim M, Roberts B, Millett C. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. *Heart*. 2019;105(18):1388–94. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314459>
47. Korinek K, Young Y, Teerawichitchainan B, Kim Chuc NT, Kovnick M, Zimmer Z. Is war hard on the heart? Gender, wartime stress and late life cardiovascular conditions in a population of Vietnamese older adults. *Social Science & Medicine*. 2020;265:113380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113380>
48. Loutati R, Bruoha S, Taha L, Karmi M, Perel N, Maller T, et al. The effect of war on STEMI incidence: insights from intensive cardiovascular care unit admissions. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(5):1356. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13051356>
49. Al-Makhamreh H, Alkhulaifat D, Al-Ani A, Mafrachi B, Saadeh A, Al-Ani H, et al. The impact of war-related stress on coronary artery disease severity in war survivors: a SYNTAX study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(6):3233. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18063233>
50. Ahmed ST, Li R, Richardson P, Ghosh S, Steele L, White DL, et al. Association of atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, diabetes, and hyperlipidemia with Gulf War illness among Gulf War veterans. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(19):e029575. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029575>
51. Yılmaz Koğar E, Koğar H. A systematic review and meta-analytic confirmatory factor analysis of the perceived stress scale (PSS-10 and PSS-14). *Stress and Health*. 2024;40(1):e3285. DOI: <https://doi.org/10.1002/smi.3285>
52. Lovibond SH, Lovibond PF. *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales*. 2nd ed. Sydney: Psychology Foundation of Australia; 1995. DOI: <https://doi.org/10.1037/t01004-000>
53. Vaccarino V, Bremner JD. Stress and cardiovascular disease: an update. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(9):603–16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01024-y>

Перспективи подальших досліджень

Результати аналізу даних літературних джерел зумовлюють необхідність як оцінки рівня стресу в умовах війни в Україні, так і вивчення його модулюючого впливу щодо патогенезу основних факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Конфлікт інтересів

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

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоналізовані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку з цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики «COPE» (Committee on Publication Ethics).

Використання штучного інтелекту

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

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація та статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором-кореспондентом за обґрунтованим запитом.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» аспіранта Харківського національного університету імені

Prospects for further research

The results of the analysis of data from literary sources determine the need to both assess the level of stress in the conditions of war in Ukraine and study its modulating effect on the pathogenesis of the main risk factors for cardiovascular diseases.

Conflict of interest

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

Ethics statement

The authors of the manuscript explicitly confirm that the preparation of the manuscript was carried out solely on the basis of openly published scientific sources. No personalized patient data, nor results of primary clinical or preclinical studies, were used in the work. Therefore, approval from a bioethics committee was not required. The study was conducted in accordance with the principles of good scientific practice and in line with international ethical standards, including the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Use of Generative Artificial Intelligence

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

Data availability statement

The authors of the manuscript explicitly confirm that no primary medical records or statistical databases were used in this work. All statements and generalizations are supported by references to original sources available in open access or through academic library resources. Additional materials related to the source selection process or the details of the analytical methodology may be provided by the corresponding author upon reasonable request.

Funding information

The article is a fragment of the dissertation work for the Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine» degree of the postgraduate student of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry

В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України Петюніна П.О. за темою: «Оптимізація підходів щодо зниження ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів високого та дуже високого ризику за шкалою SCORE-2, в умовах хронічного стресу під час воєнних дій в Україні», термін виконання: 2024–2029 рр., керівник – професор кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, доктор медичних наук, професор Л.М. Яковлева.

of Education and Science of Ukraine Petiunin P.O. on the topic: «Optimization of approaches to reduce the risk of adverse cardiovascular events in patients with high and very high risk according to the SCORE-2 scale, under conditions of chronic stress during military operations in Ukraine» estimated timelines: 2024–2029, supervisor – Professor of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor L.M. Yakovleva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Яковлева Лариса Миколаївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України;

майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: l.yakovleva@karazin.ua
mob.: +38 (067) 921-15-77

Внесок автора: формулювання мети роботи, визначення теоретичної основи дослідження, організація систематичного пошуку джерел, детальний огляд літератури та аналіз ключових концепцій, написання тексту огляду.

Петюнін Павло Олексійович – аспірант кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України;

майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: pavlo.petunin@karazin.ua
mob.: +38 (050) 389-17-02

Внесок автора: підбір літературних джерел, забезпечення наукового редагування тексту, формулювання висновків, оформлення згідно з вимогами журналу.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yakovleva Larysa Mykolaiivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Cardiology, laboratory and functional diagnostic of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine,

4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: l.yakovleva@karazin.ua
mob.: +38 (067) 921-15-77

Author's contribution: formulating the aim of research, determination of theoretical basis of the research, organization of systematic sources of literature, detailed literature review, analysis of key conceptions.

Petiunin Pavlo Oleksiiovych – Postgraduate student of the Department of Cardiology, laboratory and functional diagnostic of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine,

4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: pavlo.petunin@karazin.ua
mob.: +38 (050) 389-17-02

Author's contribution: search of literature sources, scientific edition of the text, formulate conclusions, text preparation according to the journal demand.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.06.2025

Отримано після рецензування
Received after review
16.07.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-08>
УДК: 616.24-079.4



Мультимодальна діагностика інтерстиціальних захворювань легень: інтеграція біомаркерів, мікроРНК і КТ-радіоміки

Романюк А.М., <https://orcid.org/0000-0002-2245-3364>, e-mail: a.romanyuk@med.sumdu.edu.ua

Крючко С.О., <https://orcid.org/0009-0006-4481-8631>, e-mail: kryuchkosergey@gmail.com

Сміян О.І., <https://orcid.org/0000-0001-8225-0975>, e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Сумський державний університет

Міністерства освіти і науки України, Суми, Україна

Multimodal diagnosis of interstitial lung diseases: integrating biomarkers, microRNAs, and CT radiomics

Romaniuk A.M., <https://orcid.org/0000-0002-2245-3364>, e-mail: a.romanyuk@med.sumdu.edu.ua

Kriuchko S.O., <https://orcid.org/0009-0006-4481-8631>, e-mail: kryuchkosergey@gmail.com

Smiyan O.I., <https://orcid.org/0000-0001-8225-0975>, e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Sumy State University of the Ministry
of Education and Science of Ukraine, Sumy, Ukraine

Ключові слова:

біомаркери, високороздільна комп'ютерна томографія, інтерстиційні захворювання легень, мікрорибонуклеїнові кислоти, гістологічне дослідження.

Для кореспонденції:

Крючко Сергій Олегович
Медичний інститут Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України, кафедра педіатрії;
вул. Санаторна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40018;
e-mail: kryuchkosergey@gmail.com

© Романюк А.М., Крючко С.О.,
Сміян О.І., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Діагностика інтерстиційних захворювань легень ускладнена відсутністю специфічних симптомів і неповнотою знань про патогенез. Попри невелику поширеність, ці стани часто бувають встановлені із запізненням, що погіршує прогноз. Сучасні підходи підкреслюють потребу у мультимодальному менеджменті з поєднанням клінічної оцінки, візуалізації, функціональних легеневих тестів і, за потреби, біопсії.

Мета роботи – охарактеризувати сучасні підходи до діагностики інтерстиційних захворювань легень за даними відкритих джерел.

Матеріали та методи. Проведено систематичний пошук у міжнародних наукометричних базах та інформаційно-пошукових системах з фокусом на публікації переважно останніх п'яти років. Відбір здійснювали за відповідністю меті та завданням огляду.

Результати. Ключовим викликом є гетерогенність і відсутність універсальних біомаркерів. Найбільш перспективним є мультимодальний підхід, що інтегрує генетичний, епігенетичний, гістологічний та радіологічний аналізи для оптимізації алгоритмів. Ефективність демонструє комбінація: оцінка поліморфізмів генів теломеразного комплексу та муцину, визначення сироваткових біомаркерів (зокрема сурфактантні білки A і D, антитіла до специфічних білків вродженого імунітету), аналіз мікрорибонуклеїнових кислот (наприклад miR-101 і miR-21), а також використання комп'ютерної томографії високої роздільної здатності з радіомікою (зокрема FibroScore).

Висновки. Інтеграція генетичного, епігенетичного, гістологічного та радіологічного рівнів підвищує точність діагностики, зменшує помилки, покращує стратифікацію пацієнтів і прогнозування прогресування фіброзу. Це узгоджується з ціллю 3 «Забезпечити здоровий спосіб життя та сприяти добробуту для всіх людей в будь-якому віці» концепції «сімнадцяти цілей сталого розвитку», яку впроваджує Організація Об'єднаних Націй. Трьохетапний алгоритм (генетичний скринінг → епігенетична оцінка → радіологічна сегментація) підтримує персоналізовану терапію і раннє призначення антифібротиків, що покращує прогноз.

Для цитування:

Романюк А.М., Крючко С.О., Сміян О.І. Мультимодальна діагностика інтерстиціальних захворювань легень: інтеграція біомаркерів, мікроРНК і КТ-радіоміки. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 4(55). С. 599–617. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-08>

Keywords:

biomarkers, high-resolution computed tomography, interstitial lung diseases, micro ribonucleic acids, histological examination.

РЕЗЮМЕ

Background. The diagnosis of interstitial lung diseases is complicated by the absence of specific symptoms and incomplete understanding of pathogenesis. Despite their relatively low prevalence, these conditions are often identified with delay, which worsens the prognosis. Contemporary approaches emphasize the need for multimodal

For correspondence:

Kriuchko Serhii Olehovych
Medical Institute of Sumy State University
Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Pediatrics;
31 Sanatorna Str., Sumy, Ukraine, 40018;
e-mail: kryuchkosergey@gmail.com

© Romaniuk A.M., Kriuchko S.O.,
Smiyan O.I., 2025

management combining clinical assessment, imaging, pulmonary function testing, and, when indicated, lung biopsy.

Purpose – to characterize current approaches to the diagnosis of interstitial lung diseases based on open sources of information.

Materials and Methods. A systematic search was conducted in international bibliometric databases and information retrieval systems, focusing primarily on publications from the past five years. Studies were selected according to their relevance to the aims and objectives of the review.

Results. The key challenges are disease heterogeneity and the lack of universal biomarkers. The most promising strategy is a multimodal approach integrating genetic, epigenetic, histological, and radiological analyses to optimize diagnostic algorithms. Demonstrated effectiveness includes a combination of genetic polymorphism assessment in telomerase-complex and mucin genes, measurement of serum biomarkers (including surfactant proteins A and D, antibodies to specific innate immunity proteins), analysis of micro ribonucleic acids (e.g., miR-101 and miR-21), and the use of high-resolution computed tomography with radiomics (including FibroScore).

Conclusions. Integrating genetic, epigenetic, histological, and radiological levels improves diagnostic accuracy, reduces errors, enhances patient stratification, and supports prediction of fibrosis progression. This aligns with Goal 3, «Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages», of the «Seventeen Sustainable Development Goals» promoted by the United Nations. A three-stage algorithm (genetic screening → epigenetic assessment → radiological segmentation) enables personalized therapy and early initiation of antifibrotic treatment, thereby improving patient prognosis.

For citation:

Romaniuk AM, Kriuchko SO, Smiyan OI. Multimodal diagnosis of interstitial lung diseases: integrating biomarkers, microRNAs, and CT radiomics. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(4(55)):599–617. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-08>

ВСТУП

Інтерстиційні захворювання легень (ІЗЛ) залишаються досить складною патологією для діагностики в умовах установ загального профілю. Частота виникнення ІЗЛ сягає 70–80 випадків на 100000 населення. Причому високою залишається частота виникнення ІЗЛ як супутньої патології – у 15% пацієнтів з ревматоїдним артритом, 30–45% пацієнтів з системною склеродермією, 65% пацієнтів з дерматоміозитом. Таким чином, дослідження ІЗЛ може мати значну цінність для клініцистів різного профілю, дослідників і пацієнтів, сприятиме глибшому розумінню патогенезу даної нозології та прогресу в її лікуванні. Діагностика ІЗЛ зазнає значної еволюції завдяки впровадженню сучасних підходів, спрямованих на підвищення точності та раннього виявлення цих складних захворювань. Традиційно діагноз ІЗЛ ґрунтувався на поєднанні клінічної картини, даних функціональних досліджень легень та результатів високороздільної комп'ютерної томографії (ВРКТ) грудної клітки. Однак, неспецифічність симптомів і радіологічні ознаки різних ІЗЛ ускладнюють диференціальну діагностику. Сучасні підходи акцентують увагу на мультидисциплінарному підході, що поєднує пульмонологів, радіологів, патоморфологів та клінічних імунологів для комплексної оцінки пацієнта. Розширюється застосування кріобіопсії легень, що дозволяє отримати великі зразки тканини та покращити гістологічну діагностику, зокрема з використанням імуногістохімічних методів. Розвиваються нові методи візуалізації, такі як параметрична реконструкція ВРКТ та функціональна МРТ легень для більш точної характеристики патологічних змін. Крім того, досліджується роль біомаркерів у сироватці крові та бронхоальвеолярній рідині

INTRODUCTION

Interstitial lung diseases (ILDs) remain challenging to diagnose in non-specialized healthcare settings. The incidence of ILD is estimated at 70–80 cases per 100,000 population. The prevalence of ILD as a comorbidity is also considerable: approximately 15% in patients with rheumatoid arthritis, 30–45% in those with systemic sclerosis, and up to 65% in dermatomyositis. Accordingly, the study of ILD is of substantial value for clinicians across specialties, researchers, and patients, fostering a deeper understanding of pathogenesis and advancing therapeutic strategies.

ILD diagnostics are undergoing significant evolution with the adoption of contemporary approaches aimed at improving diagnostic accuracy and facilitating early detection. Traditionally, ILD diagnosis has relied on integrating clinical presentation, pulmonary function testing, and high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest. However, the nonspecific nature of symptoms and overlapping radiologic features across different ILDs complicate differential diagnosis. Modern strategies emphasize a multidisciplinary approach uniting pulmonologists, radiologists, pathologists, and clinical immunologists to achieve a comprehensive patient assessment.

The use of lung cryobiopsy is expanding, enabling acquisition of larger tissue samples and improving histopathological evaluation, including via immunohistochemical methods. Novel imaging techniques are being developed, such as parametric HRCT reconstruction and functional lung MRI, to more precisely characterize pathological changes. In addition, serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) biomarkers are being investigated to differentiate ILD phenotypes

для диференціації різних форм ІЗЛ та моніторингу ефективності лікування. Генетичне тестування також набирає значення у діагностиці спадкових форм ІЗЛ і може вплинути на вибір терапевтичної стратегії. Незважаючи на досягнутий прогрес, діагностика ІЗЛ залишається складним завданням, що потребує подальших досліджень та розробки нових діагностичних алгоритмів.

Мета роботи – систематизувати сучасні підходи до мультимодальної діагностики інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ) з акцентом на ролі біомаркерів, мікроРНК та радіоміки високороздільної комп'ютерної томографії (HRCT), а також запропонувати трьохетапний алгоритм покращення діагностичної точності та стратифікації пацієнтів з ІЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Web of Science (<https://www.webofscience.com/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) та ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>), у яких висвітлювались відомості про сучасні підходи до діагностики інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ).

На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами. Основну увагу приділяли науковим публікаціям (статтям, оглядам), опублікованим протягом останніх п'яти років, для аналізу найновіших даних та тенденцій. На другому етапі вивчалися резюме знайдених статей та виключалися публікації, які не відповідали меті дослідження та не характеризували сучасні підходи до діагностики ІЗЛ. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до огляду та релевантності меті й завданням даної роботи. Критерії включення публікацій до вибірки, яка підлягала аналізу, були такі:

1. Висвітлення сучасних відомостей щодо діагностики інтерстиціальних захворювань легень.
2. Відповідність досліджень ключовим засадам наукової методології та доказової медицини.
3. Наявність доступу до повнотекстової статті для проведення аналізу змісту.

Публікація даних, одержаних в ході дослідження проводилась відповідно до принципів біоетики та законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, а саме: Гельсінської декларації (2000), Конституції (1996) та Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Закону України «Про інформацію» (1992) (із змінами та доповненнями, внесеними станом на 01.12.2021).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Визначення та основні питання проблематики ІЗЛ

Загалом всю легеневу патологію можна поділити на топічні групи захворювань в залежності від типу морфологічного ураження та його причин [1]:

- захворювання легеневих дихальних шляхів;

and monitor treatment response. Genetic testing is also gaining prominence in diagnosing hereditary forms of ILD and may inform therapeutic decision-making. Despite this progress, ILD diagnosis remains complex and necessitates further research and the development of new diagnostic algorithms.

Objective – to systematize current approaches to the multimodal diagnosis of interstitial lung diseases (ILDs), with an emphasis on the roles of biomarkers, microRNAs, and HRCT radiomics, and to propose a three-stage algorithm to enhance diagnostic accuracy and patient stratification in ILD (objective proposed as formulated herein).

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Publications were identified through the databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Web of Science (<https://www.webofscience.com/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), and ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>) that reported on contemporary approaches to the diagnosis of interstitial lung diseases.

Stage 1: A keyword-based literature search was conducted. Priority was given to scientific publications (original articles and reviews) published within the past five years to capture the latest data and trends.

Stage 2: Abstracts of the identified records were screened, and publications that did not meet the study objective or did not address modern diagnostic approaches to ILD were excluded.

Stage 3: Full texts of the selected articles were reviewed for eligibility according to predefined inclusion criteria and for relevance to the aims and objectives of the present work.

Inclusion criteria for publications were as follows:

1. Coverage of contemporary information on the diagnosis of interstitial lung diseases.
2. Adherence to fundamental principles of scientific methodology and evidence-based medicine.
3. Availability of full-text access to enable content analysis.

The dissemination of data obtained in the course of this study complied with the principles of bioethics and applicable legal standards for biomedical research, namely: the Declaration of Helsinki (2000), the Constitution (1996) and the Civil Code of Ukraine (2006), the Fundamentals of Health Legislation of Ukraine (1992), and the Law of Ukraine «On Information» (1992), as amended as of 01 December 2021.

RESULTS AND DISCUSSION

Definition and Key Issues in ILD

In broad terms, pulmonary pathology can be categorized topographically according to the type of morphologic injury and its cause [1]:

- Diseases of the airways;
- Diseases of the lung parenchyma, including the alveolar apparatus and perialveolar interstitium;

- захворювання легеневої тканини, зокрема альвеолярного апарату та періальвеолярного інтерстицію;
- захворювання легневих судин;
- захворювання плеври.

ІЗЛ – гетерогенна група захворювань, що характеризуються запаленням та фіброзом інтерстицію. Патолофізіологічно ІЗЛ мають декілька ключових властивостей, які поєднують у собі запальні процеси, фіброз та порушення газообміну.

Гетерогенність даної групи нозологій суттєво утруднює розробку універсальної системи класифікації. Таким чином, єдиним принципом, що об'єднує дані хвороби, є фіброзуючі процеси у легенях, решта – зумовлена клінічною та патогенетичною специфікою конкретної хвороби. Дослідження, проведене у Великобританії у 2024 році, надає всебічний огляд сучасних знань про ІЗЛ та систематизує підходи до класифікації даної групи нозологій. У своїй класифікації автори спираються на етіологію та клінічно-патологічні особливості [2].

- Diseases of the pulmonary vasculature;
- Diseases of the pleura.

Interstitial lung diseases (ILDs) are a heterogeneous group of disorders characterized by inflammation and fibrosis of the interstitium. Pathophysiologically, ILDs combine several core processes: inflammation, fibrogenesis, and impairment of gas exchange.

The heterogeneity of this group of nosologies substantially complicates the development of a universal classification system. In essence, the only unifying principle is fibrosing processes within the lungs; the remaining features are dictated by the clinical and pathogenetic specifics of each disease. A study conducted in the United Kingdom in 2024 provides a comprehensive overview of current knowledge on ILDs and systematizes classification approaches. The authors base their classification on etiology and clinicopathologic features [2].



Рис. 1. Схема класифікації ІЗЛ
Fig. 1. ILD classification scheme

Таким чином, первинно хвороби поділяються згідно з етіологічними факторами, вторинно – за ступенем гостроти клінічних проявів (рис.1). Первинно дослідження виділяє декілька груп етіологічних факторів:

- *Аутоімунні ІЗЛ*. Ця група включає в себе ураження легень, що пов'язані з системним червоним вовчаком (СЧВ), дерматоміозитом внаслідок анти-MDA5 антитіл, ANCA-асоційовані васкуліти, системна склеродермія, синдром Шегрена.

- *ІЗЛ пов'язані з саркоїдозом*.

- *ІЗЛ з кістозним компонентом або заповненням повітряного простору*, до них відносяться кістозне ураження легень при лімфангіолейоміоматозі та Лангерганс-клітинний гістіоцитоз.

- *ІЗЛ опосередковані стороннім впливом*. Включає в себе всі форми пневмоконіозів, наркотично-опосередковані ІЗЛ, фіброз внаслідок гіперчутливого пневмоніту, респіраторного бронхіоліту, та інші форми постінфекційного фіброзу (фіброзні зміни легень, що розвинулись як наслідок перенесених вірусних інфекцій, зокрема спричинених вірусом SARS-CoV-2).

- *Інші етіологічні фактори ІЗЛ*, що включають в себе медикаментозно-індуковані, злоякісні форми ІЗЛ (як правило внаслідок легеневого карциноматозу) та хронічну еозинофілну пневмонію).

- *Ідіопатичні етіологічні фактори ІЗЛ*.

Згідно з проведеними епідеміологічними дослідженнями прогнозована захворюваність на ІЗЛ складає 30 випадків на 100.000 населення на рік [3–5], а поширеність – 80,9 на 100000 серед чоловіків та 67,2 на 100000 серед жінок. І поширеність, і захворюваність є практично на 20% вищою серед чоловіків. Найбільш поширеною формою ІЗЛ є ідіопатичний легеневий фіброз, який складає понад 40% усіх ІЗЛ (46,2% серед чоловіків та 44,2% серед жінок). У дослідженнях щодо епідеміології ІЗЛ наголошується, що ці патології досить рідко є безпосередньою причиною смерті пацієнта, внаслідок чого вони залишаються невиявленими після аутопсії. З цього випливає, що поширеність ІЗЛ є суттєво недооціненою, та може сягати значного більших значень, ніж загальноприйняті дані.

Загальні питання патогенезу ІЗЛ

Як правило ключовим аспектом патогенезу ІЗЛ є порушення адекватної імунної відповіді, що безумовно може вказувати на аутоімунну природу даної групи нозологій. Однак це не значить, що всі без винятку ІЗЛ мають аутоімунний генез, наприклад розвиток криптогенної організуючої пневмонії значною мірою пов'язують з впливом агресивного агента на легеневу тканину [3, 6]. Етіологія переважної більшості нозологій з даної групи вичерпно не досліджена, однак кожна з них має одну ключову ланку патогенезу, яка відрізняє одну нозологію даної групи від іншої. Хронічне запалення тканин дихальних шляхів, опосередковане виділенням великої кількості запальних інтермедіатів, білків та ферментів призводить до морфологічних змін, що виявляються при гістологічному дослідженні [7, 8]. Після тривалого повторення запальних циклів ці білки активують накопичення сполучної тканини. Таким чином, розбираючи патогенез ІЗЛ на прикладі ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) і посилаючись на дослідження The Netherlands organisation for Health

Accordingly, diseases are primarily sorted by etiologic factors and secondarily by the acuity of clinical manifestations (Fig. 1). The etiologic categories identified include:

- *Autoimmune ILDs*: pulmonary involvement associated with systemic lupus erythematosus (SLE), dermatomyositis driven by anti-MDA5 antibodies, ANCA-associated vasculitides, systemic sclerosis, and Sjögren's syndrome.

- *Sarcoidosis-associated ILDs*.

- *ILDs with cystic components or airspace filling*, including cystic lung disease in lymphangioleiomyomatosis and Langerhans cell histiocytosis.

- *Exposure-mediated ILDs*: all forms of pneumoconiosis, drug-induced ILDs, fibrosis secondary to hypersensitivity pneumonitis, respiratory bronchiolitis, and other forms of post-infectious fibrosis (fibrotic lung changes developing after viral infections, including SARS-CoV-2).

- *Other etiologies*: drug-induced forms, malignant forms (generally due to pulmonary carcinomatosis), and chronic eosinophilic pneumonia.

- *Idiopathic ILDs*.

Epidemiological studies estimate the annual incidence of ILD at approximately 30 cases per 100,000 population [3–5], with prevalence of 80.9 per 100,000 among men and 67.2 per 100,000 among women. Both prevalence and incidence are roughly 20% higher in men. The most common form of ILD is idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), accounting for over 40% of all ILDs (46.2% in men and 44.2% in women). Studies of ILD epidemiology emphasize that these conditions are infrequently the immediate cause of death and therefore often remain undetected at autopsy. Consequently, the true prevalence of ILDs is likely substantially underestimated and may be considerably higher than commonly cited figures.

General Issues in ILD Pathogenesis

A central aspect of ILD pathogenesis is dysregulation of the immune response, which may point to an autoimmune component in many entities. However, not all ILDs are autoimmune; for example, the development of cryptogenic organizing pneumonia has been linked, in large part, to injurious exposures to pulmonary tissue [3, 6]. While the etiologies of most ILDs remain incompletely defined, each entity has a key pathogenetic link that differentiates it from others. Chronic inflammation of airway and parenchymal tissues, mediated by the release of numerous inflammatory intermediates, proteins, and enzymes, leads to the morphological alterations observed on histopathology [7, 8]. With repeated inflammatory cycles, these mediators drive the accumulation of connective tissue.

Using IPF as an exemplar and referring to findings reported by The Netherlands Organisation for Health Research and Development (2023), several key pathogenetic links can be highlighted (Fig. 2) [9]:

Research and Development, 2023 можна виділити деякі ключові ланки (рис. 2) [9]:

- Не викликає сумнівів, що генетична схильність залишається одним з ключових факторів розвитку ІЛФ. Дослідження демонструють високу кореляцію між розвитком ІЛФ та генетичними абераціями генів TERT, TERC, TOLLIP, MUC5B. До функціоналу даних генів можна віднести регуляцію закладки легеневої тканини, проліферацію фібробластів, первинної ланки імунної відповіді та адгезії клітин.

- Наступною ланкою є ураження альвеолярних епітеліальних клітин (АЕК), що є тригером як ІЛФ, так і більшості ІЗЛ загалом. На клітинному рівні після ураження визначається атрофія теломерів, порушення протеостазу, дисфункція мітохондрій, пришвидшення старіння та численні епігенетичні зміни.

- Після ушкодження АЕК починається ланка імунної відповіді. Його основні прояви – активація макрофагів (переважно підтипи M1 та M2), хемотаксичний рекрутинг макрофагів, підвищена екскреція цитокінів, активація лімфоцитів (Th1, Th2, Th9, Th17), формування третинних лімфатичних структур (TLOs) гігантоклітинних скупчень Т- та В-лімфоцитів, макрофагів, обмежених грануляціями та здійснюючих цитотоксичну дію.

- Далі діє ланка активації міофібробластів. Фібробласти мігрують в ушкоджені ділянки, оточують TLOs, індукують їх диференціацію у міофібробласти, формування фіброзних вогнищ, гіперпродукцію позаклітинного матриксу, порушення процесів апоптозу та репарації.

- Оскільки надлишкова імунна відповідь не знижується, даний цикл повторюється систематично, що формує хронічне запалення, прогресуюче нашарування сполучної тканини та порушення цитоархітектури легень з формуванням незворотного легеневого фіброзу.

- Genetic susceptibility is a pivotal factor in IPF development. Studies demonstrate a strong correlation between IPF and genetic variants in TERT, TERC, TOLLIP, and MUC5B. These genes participate in lung development, fibroblast proliferation, innate immune responses, and cell adhesion.

- Injury to alveolar epithelial cells (AECs) is a proximate trigger in IPF and many ILDs. At the cellular level, injury is associated with telomere attrition, proteostasis disruption, mitochondrial dysfunction, accelerated senescence, and multiple epigenetic alterations.

- Subsequent immune activation includes macrophage activation (notably M1 and M2 subsets), chemotactic recruitment of macrophages, heightened cytokine secretion, activation of lymphocytes (Th1, Th2, Th9, Th17), and formation of tertiary lymphoid structures (TLOs) aggregates of T and B lymphocytes and macrophages with cytotoxic potential.

- Activation of myofibroblasts follows: fibroblasts migrate to injured regions, aggregate around TLOs, undergo myofibroblastic differentiation, form fibroblastic foci, overproduce extracellular matrix, and exhibit disordered apoptosis and repair.

- Because the excessive immune response fails to resolve, this cycle repeats, culminating in chronic inflammation, progressive deposition of connective tissue, and disruption of lung cytoarchitecture with development of irreversible pulmonary fibrosis.

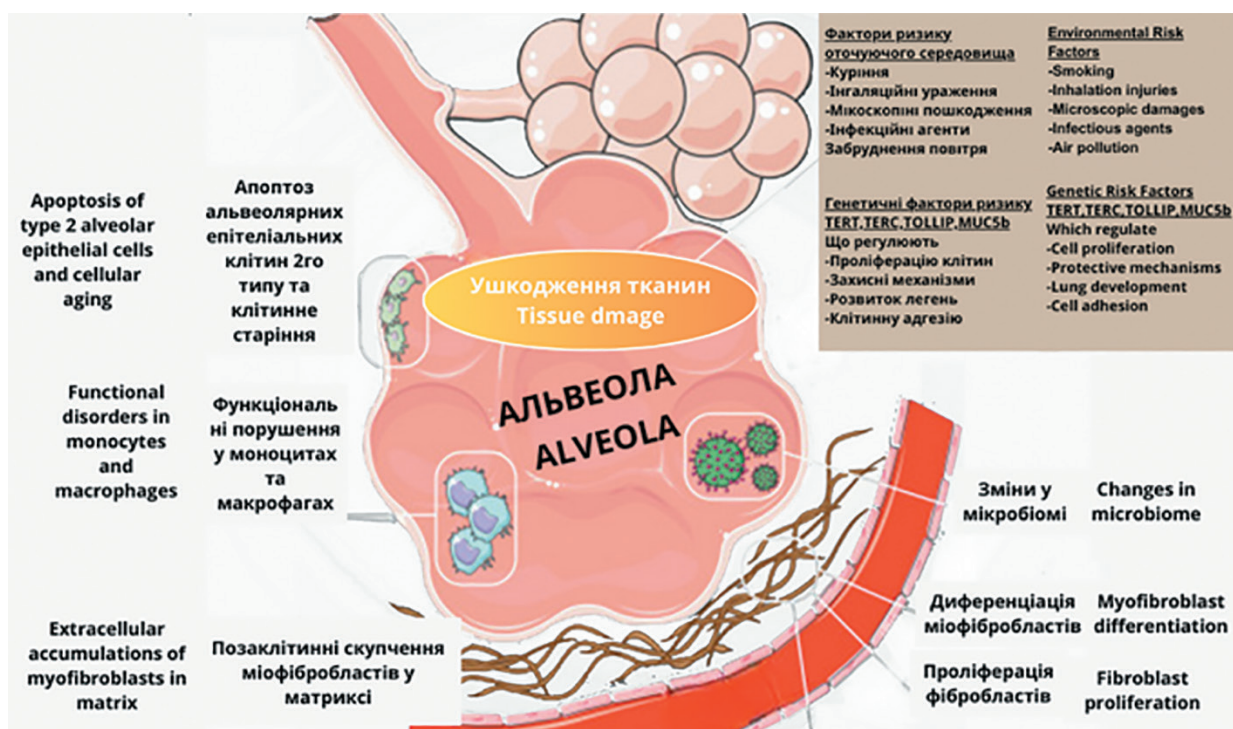


Рис. 2. Схема патогенезу ІЛФ [9]
Fig. 2. Pathogenesis Scheme of ILD [9]

Питання клінічної діагностики ІЗЛ

Такий діагноз, як ІЗЛ, рідко може бути встановлено ґрунтуючись лише на клінічних ознаках. Ці захворювання можуть мати повільний розвиток та слабо виражені прояви. Стандартна клінічна картина у пацієнтів з ІЗЛ включає задишку, запаморочення, стійке зниження сатурації. Нерідко ці захворювання комбінуються з іншими нозологіями респіраторної системи: хронічною обструктивною хворобою легень (ХОЗЛ), бронхіальною астмою (БА), аутоімунною патологією, такою як системний червоний вовчак, системна склеродермія, антисинтезний синдром [10, 11]. При клінічному дослідженні хворого з ІЗЛ важливо враховувати стать (чоловіки хворіють частіше), наявність в анамнезі куріння (стійка кореляція), професійних та екологічних умов (праця на шкідливих виробництвах, контакт з дрібнодисперсним пилом, мікрочастинками, випаровуваннями тощо) [12, 13]. При огляді пацієнта на більш пізніх стадіях захворювання необхідно звертати увагу на ціаноз шкірних покривів, ознаку «барабаних паличок», збільшення міжребрових проміжків, переважання тимпанічного звуку при перкусії легень. У дослідженні Mayo Clin Proc був описаний характерний аускультативний патерн: Velcro-подібні хрипи при ІЛФ [14]. У таких пацієнтів також спостерігається стійке зниження сатурації при пульсоксиметрії. При спірометрії на більш пізніх стадіях спостерігаються порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом із характерними патернами зміни показників (рис. 3) [2].

Clinical Diagnosis of ILD

ILD is seldom diagnosed on clinical grounds alone. These diseases may evolve insidiously and present with subtle manifestations. A typical clinical picture includes dyspnea, dizziness/lightheadedness, and persistent oxygen desaturation. ILDs frequently co-occur with other respiratory and systemic conditions, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, and autoimmune disorders including SLE, systemic sclerosis, and anti-synthetase syndrome [10, 11].

The clinical assessment should consider sex (higher prevalence in men), smoking history (strong correlation), and occupational/environmental exposures (hazardous industries; exposure to fine particulate dust, microparticles, fumes, etc.) [12, 13]. On examination in later disease stages, note cyanosis, digital clubbing, widening of intercostal spaces, and predominance of a tympanic percussion note. The Mayo Clinic Proceedings reported a characteristic auscultatory pattern in IPF: «Velcro-like» crackles [14]. Patients typically exhibit persistently reduced oxygen saturation on pulse oximetry. Spirometry in later stages demonstrates a restrictive ventilatory defect with characteristic parameter changes (Fig. 3) [2].

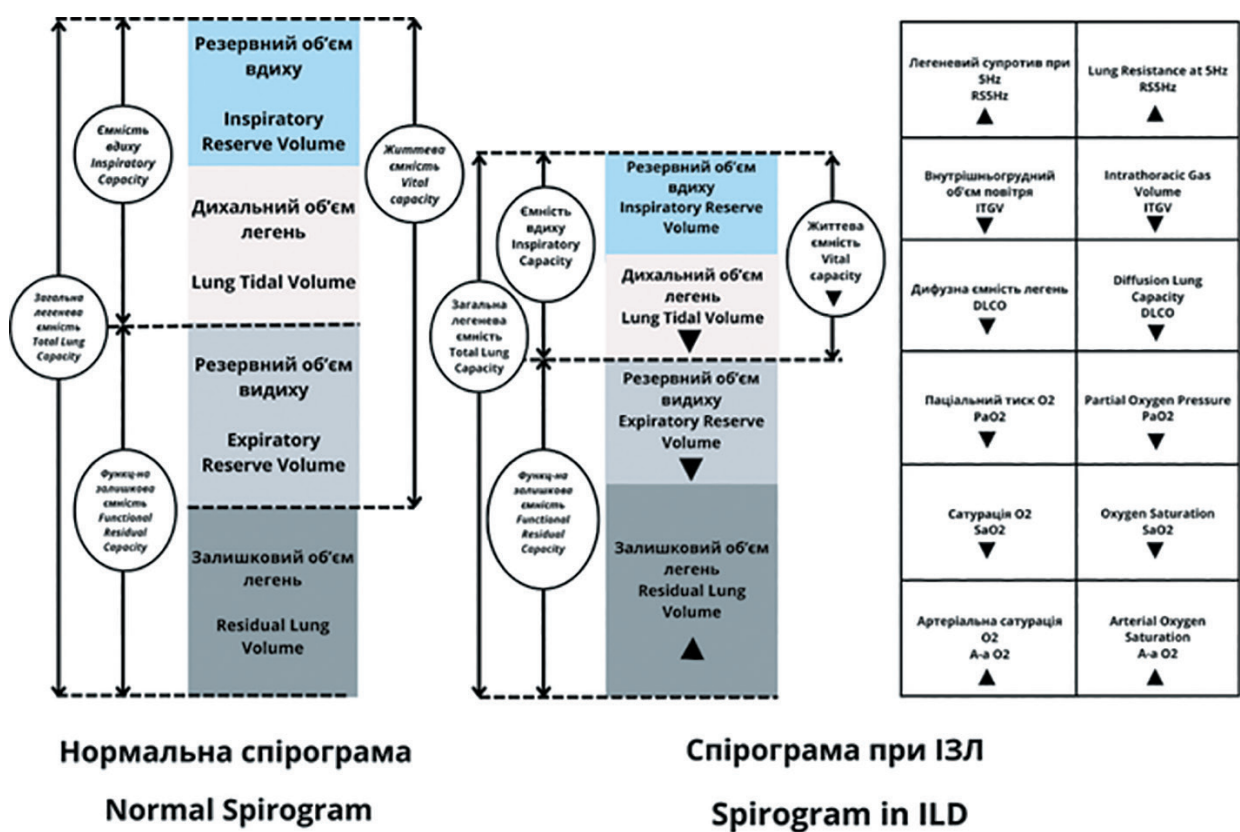


Рис. 3. Схема оцінки спірометрії в нормі та при ІЗЛ
Fig. 3. Flowchart for spirometry interpretation in normal conditions and in ILD

Питання виявлення лабораторних маркерів ІЗЛ

Спроби виявити будь-який специфічний лабораторний маркер ІЗЛ були невдалими через множинність їх проявів. Наприклад, для саркоїдозу характерним є підвищення концентрації ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ), інтерлейкін 2-розчинного рецептора (sIL-2R), гамма-інтерферону (IFN- γ), альфа-фактора некрозу пухлин (TNF- α) та Р-компонента сироваткового амілоїду (SAP) [15–17]. В той же час, дослідження лабораторних та гістохімічних маркерів звичайної інтерстиційної пневмонії (UIP) у роботах Lee JH та співавт. дали такі результати: виявлено кореляцію між UIP та підвищенням рівня муцинозного глікопротеїну MUC1, що отримав специфічну назву KL-6 і частково використовується як прогностичний маркер рапідних форм UIP [18]. Крім цього, у пацієнтів з UIP виявлено кореляцію між підвищенням рівня сурфактантних білків А та D (SP-A; SP-D) та співвідношення SP-A та фосфоліпідів у бронхіальному лаважі [19, 20]. Також в огляді Chandra D та співавт. при дослідженні гіперчутливого пневмоніту (ГП) були виявлені певні лабораторні гістохімічні маркери цього захворювання [21]. Ними можуть виступати принципітини (окрема фракція Ig-G антитіл), лімфоцитоз із низьким співвідношенням CD4:CD8 лімфоцитів у бронхоальвеолярному лаважі. Варто згадати Оксфордську публікацію 2022 року за авторством Shen N та співавт., яка вказує на високу кореляцію між підвищеною експресією меланома-асоційованого диференційного гена 5 (MDA-5) та більш м'яким перебігом ІЗЛ, менш вираженим фіброзом та меншою схильністю до рапідних ІЗЛ (RPILD) у пацієнтів з дерматоміозитом [22]. Навпроти, у пацієнтів з анти-MDA-5 антитілами визначається значно більш тяжкий перебіг ІЗЛ, що підтверджується клінічно, гістологічно та рентгенологічно. У цій же публікації допускається можливість використання анти-MDA-5 антитіл як прогностичного маркера RPILD. Однією з функцій MDA-5 є регуляція продукції інтерлейкіну-1 (IL-1), що вказує на роль IL-1 у супресії агресивного фіброзу при ІЗЛ. Ретроспективне дослідження 2021 року опубліковане Lee JH та співавт. пропонує розглянути роль інтерлейкіну-6 (IL-6) в якості прогностичного біомаркера, що може відігравати суттєву роль у передбаченні загострення у пацієнтів з підтвердженим ІЗЛ [18]. Оптимальне порогове значення IL-6 становило 25,20 пг/мл. IL-6 є плейотропним цитокином, що підтримує гостру фазу запалення, а також через активацію трансформуючого фактора росту- β (TGF- β) підтримує безперервний неконтрольований фіброз. Дослідження пацієнтів із антисинтетазним синдромом, підтвердженням наявності антитіл до гістидин-1-tPHK-синтетази (Jo-1), вказує на високу кореляцію між наявністю даної групи антитіл та розвитком ІЗЛ (90%) [23]. При оцінці даної нозології використовувався мультипрофільний тест Multiplex assay, що в свою чергу кількісно та якісно оцінює сироваткову кров на наявність С-реактивного білка (СРБ), запальних хемокинів CXCL9 та CXCL10, матричних металопротеїназ MMP-7 та MMP-8 та інтерлейкіну-12 (IL-12). За результатами метааналізу Jo-1 антитіла можуть мати високу прогностичну

Serological Biomarkers in ILD

Attempts to identify any specific laboratory marker for ILD have been unsuccessful due to the multiplicity of their manifestations. For example, sarcoidosis is characterized by elevated concentrations of angiotensin-converting enzyme (ACE), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), interferon-gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and serum amyloid P component (SAP) [15–17]. At the same time, studies of laboratory and histochemical markers of usual interstitial pneumonia (UIP) by Lee JH et al. have yielded the following results: a correlation was found between UIP and an elevated level of the mucin glycoprotein MUC1, designated KL-6, which is partially used as a prognostic marker for rapid forms of UIP [18]. Furthermore, in patients with UIP, a correlation has been identified between elevated levels of surfactant proteins A and D (SP-A; SP-D) and the ratio of SP-A to phospholipids in bronchoalveolar lavage fluid [19, 20]. Additionally, in a review by Chandra D et al., certain laboratory and histochemical markers of hypersensitivity pneumonitis (HP) were identified [21]. These may include precipitins (a specific fraction of IgG antibodies) and lymphocytosis with a low CD4:CD8 ratio in bronchoalveolar lavage fluid.

Worthy of mention is a 2022 Oxford publication by Shen N et al., which indicates a high correlation between increased expression of melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA-5) and a milder course of ILD, less pronounced fibrosis, and a lower propensity for rapidly progressive ILD (RPILD) in patients with dermatomyositis [22]. Conversely, patients with anti-MDA-5 antibodies exhibit a significantly more severe course of ILD, which is confirmed clinically, histologically, and radiologically. The same publication posits the possibility of using anti-MDA-5 antibodies as a prognostic marker for RPILD. One of the functions of MDA-5 is the regulation of interleukin-1 (IL-1) production, which leads to the idea of a role for IL-1 in the suppression of aggressive fibrosis in ILD.

A 2021 retrospective study published by Lee JH et al. proposes to consider the role of interleukin-6 (IL-6) as a prognostic biomarker that may play a significant role in predicting exacerbations in patients with confirmed ILD [18]. The optimal threshold value for IL-6 was 25.20 pg/mL. IL-6 is a pleiotropic cytokine that supports the acute-phase inflammatory response and, through the activation of transforming growth factor- β (TGF- β), sustains continuous, uncontrolled fibrosis.

Research on patients with anti-synthetase syndrome, confirmed by the presence of antibodies to histidyl-tRNA synthetase (Jo-1), indicates a high correlation between the presence of this antibody group and the development of ILD (90%) [23]. In the assessment of this nosology, a multiplex assay was used, which quantitatively and qualitatively evaluates serum for the presence of C-reactive protein (CRP), the inflammatory chemokines CXCL9 and CXCL10, matrix metalloproteinases MMP-7 and MMP-8, and interleukin-12 (IL-12). According to the results of a meta-analysis, Jo-1 antibodies may have high prognostic value in predicting the development of fibrotic lung conditions, and individual components of the multiplex assay panel may have significant diagnostic value in the differential diagnosis of specific

цінність в предикції розвитку фіброзних станів легень, а окремі елементи панелі Multiplex assay можуть мати суттєву діагностичну цінність у диференційній діагностиці окремих ІЗЛ [23]. Комбінація біомаркерів CXCL10, MMP-7 і IL-12 вказує на ІЗЛ, пов'язаний з антисинтетазним синдромом, і з 100% точністю диференціює його з ідіопатичним легенеvim фіброзом (ІЛФ). Оцінка біомаркерів CXCL10 та MMP-8 дозволяє диференціювати антисинтетазний синдром та Ab+ міозит. Окремою сферою в дослідженнях ІЗЛ є вивчення впливу мікро-РНК на фіброзні процеси у легенях. Таким чином, у огляді Huang C та співавт. вказують на залежність між експресією мікроРНК-101 (miR-101) та розвитком ІЛФ [24]. miR-101 супресивно впливає на проліферацію фібробластів і на сигнальні шляхи NFATc2, TGF- β , Smad2/3. Знижена експресія miR-101 спостерігається у пацієнтів з ІЛФ, а в експериментальних моделях на мишах з індукованим легенеvim фіброзом при проведенні аденовірус-опосередкованої генетичної терапії miR-101 спостерігається регресія фіброзу. Таким чином, мікроРНК miR-101 може мати як прогностичну цінність у пацієнтів з ІЛФ, так і чинити терапевтичний ефект. Аналогічний ефект спостерігається при застосуванні мікроРНК-21 (miR-21) [25]. Детальний аналіз наукових джерел щодо питання виявлення лабораторно-гістохімічних маркерів ІЗЛ наочно демонструє складність цього питання та неможливість розробки єдиного прогностичного маркера нозологій, пов'язаних з легенеvim фіброзом. Однак, засновуючись на детальному дослідженні вищевказаної інформації, можна запропонувати широко об'ємну діагностичну панель, що буде включати велику кількість біомаркерів, таких як сироваткові білки, антитіла та мікроРНК, чутливих та специфічних у виявленні ІЗЛ з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та різноманіття патогенетичних механізмів даної групи патологій.

Питання виявлення маркерів ІЗЛ при гістологічних дослідженнях

Найвищу чутливість та специфічність до ІЗЛ виявляють саме гістологічні дослідження. Найбільш оптимальним є метод криобіопсії гнучким криозондом, охолодженим рідким азотом при температурі -89°C , що заводиться крізь бронхоскоп під контролем флюороскопії [26]. До основних ознак легеневого фіброзу можна віднести (рис. 4):

- Збільшення кількості колагенових включень в інтерстиційному просторі легень;
- Чергування ділянок патологічної та нормальної тканини за «географічним» типом;
- Агрегати фібробластів/міофібробластів, що продукують надлишок позаклітинного матриксу;
- Втрата альвеолярної структури, утворення кістозних порожнин;
- Інфільтрація запальними клітинами: лімфоцитами, моноцитами, макрофагами;
- Гіпертрофія гладких м'язів;
- Гіперплазія та метаплазія пневмоцитів II порядку;
- Тракційна бронхоектазія.

ILDs [23]. The combination of biomarkers CXCL10, MMP-7, and IL-12 is indicative of ILD associated with anti-synthetase syndrome and differentiates it from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) with 100% accuracy. The assessment of biomarkers CXCL10 and MMP-8 allows for the differentiation of anti-synthetase syndrome and Ab+ myositis.

A separate field in ILD research is the study of the influence of microRNAs on fibrotic processes in the lungs. Thus, a review by Huang C et al. indicates a relationship between the expression of microRNA-101 (miR-101) and the development of IPF [24]. miR-101 has a suppressive effect on fibroblast proliferation and on the NFATc2, TGF- β , and Smad2/3 signaling pathways. Reduced expression of miR-101 is observed in patients with IPF, and in experimental models in mice with induced pulmonary fibrosis, adenovirus-mediated gene therapy with miR-101 results in fibrosis regression. Thus, microRNA miR-101 may have both prognostic value in patients with IPF and exert a therapeutic effect. An analogous effect is observed with the application of microRNA-21 (miR-21) [25].

A detailed analysis of scientific sources concerning the identification of laboratory and histochemical markers for ILD clearly demonstrates the complexity of this issue and the impossibility of developing a single prognostic marker for nosologies associated with pulmonary fibrosis. However, based on a detailed study of the aforementioned information, it is possible to propose a broad, comprehensive diagnostic panel that would include a large number of biomarkers, such as serum proteins, antibodies, and microRNAs that are sensitive and specific in detecting ILD, taking into account the individual characteristics of the patient and the diversity of pathogenetic mechanisms of this group of pathologies.

Issues in the Identification of ILD Markers in Histological Studies

Histological examinations demonstrate the highest sensitivity and specificity for ILD. The most optimal method is cryobiopsy with a flexible cryoprobe cooled by liquid nitrogen to a temperature of -89°C , which is introduced through a bronchoscope under fluoroscopic guidance [26]. The main signs of pulmonary fibrosis include (Fig. 4):

- An increase in collagen deposits in the interstitial space of the lungs;
- Alternation of pathological and normal tissue in a «geographic» pattern;
- Aggregates of fibroblasts/myofibroblasts that produce excess extracellular matrix;
- Loss of alveolar structure, formation of cystic cavities;
- Infiltration by inflammatory cells: lymphocytes, monocytes, macrophages;
- Smooth muscle hypertrophy;
- Hyperplasia and metaplasia of type II pneumocytes;
- Traction bronchiectasis.

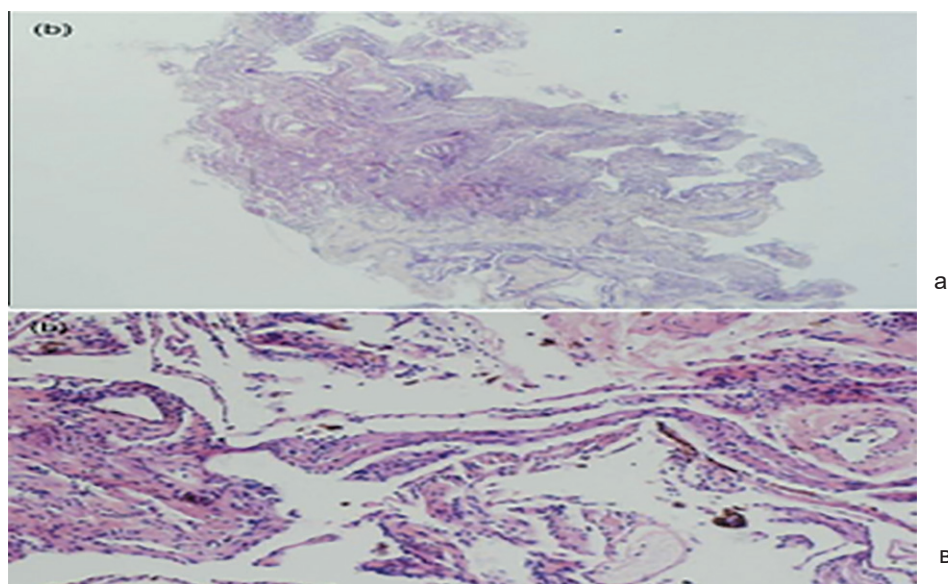


Рис. 4. Зразки гістологічного дослідження, отриманого після кріобіопсії, у пацієнтів з лімфангіолейоміоматозом (а) та гістоцитозом Лангерганса (в) [26]

Fig. 4. Histological specimens obtained by cryobiopsy from patients with lymphangioleiomyomatosis (a) and Langerhans cell histiocytosis (b) [26]

Фіброз легень з гістологічної точки зору розвивається за схожими патернами: перші його прояви можна спостерігати параплевально у базальних відділах, який поширюється доверху та медіально. Єдиним винятком з цього правила є фіброзні зміни при саркоїдозі: в цьому випадку фіброз починається із запалених перихілярних лімфовузлів та рухається із коренів легень до периферії. Більш детально можна розібрати гістологічні особливості окремих нозологій. Наприклад, звичайна інтерстиційна пневмонія (UIP) характеризується просторовою гетерогенністю, вираженою фіброзною трансформацією, переважно у субплевральних і парасептальних ділянках, «м'якою» хронічною запальною інфільтрацією. Для порівняння неспецифічна інтерстиціальна пневмонія (NSIP) характеризується слабко вираженою гладком'язовою гіперплазією та практично непомітними фіброblastними фокусами, але більш вираженою запальною інфільтрацією [27]. А для криптогенної організуючої пневмонії (COP) характерне утворення поліпозних фіброblastних «пробок», які заповнюють дистальні бронхіоли, присутній мікроваскулярний тромбоз, причому фіброзні зміни значно менш виражені, а цитоархітектоніка на ранніх стадіях зберігається. В залежності від того, з якою нозологією ми маємо справу, гістологічні методи будуть виявляти варіабельну чутливість та специфічність. Наприклад, ІЛФ визначається з чутливістю 85% та специфічністю 90%. Для ранніх стадій фіброзу характерна чутливість не більше 70%. Що стосується NSIP, цей діагноз досить важко віддиференціювати від інших типів, і його оцінка гістологічними методами демонструє 70% специфічності. Однак варто зазначити, що на сьогодні не існує більш чутливого методу виявлення ІЗЛ ніж гістологічне дослідження, всі інші методи дають значно гіршу статистику. Остаточний діагноз про будь-яку інтерстиційну хворобу повинен бути встановлений патоморфологічно. Але дані інтервенційні методики досліджень

From a histological perspective, pulmonary fibrosis develops according to similar patterns: its first manifestations can be observed parapleurally in the basal regions, from where it spreads upwards and medially. The only exception to this rule is fibrotic changes in sarcoidosis: in this case, fibrosis begins from inflamed perihilar lymph nodes and moves from the lung roots to the periphery. The histological features of individual nosologies can be examined in more detail. For instance, usual interstitial pneumonia (UIP) is characterized by spatial heterogeneity, pronounced fibrotic transformation, predominantly in subpleural and paraseptal areas, and «mild» chronic inflammatory infiltration. For comparison, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) is characterized by weakly expressed smooth muscle hyperplasia and practically inconspicuous fibroblastic foci, but with a more pronounced inflammatory infiltration [27]. And for cryptogenic organizing pneumonia (COP), the formation of polypoid fibroblastic «plugs» that fill the distal bronchioles is characteristic; microvascular thrombosis is present, while fibrotic changes are much less pronounced, and the cytoarchitecture, in the early stages, is preserved.

Depending on the nosology being dealt with, histological methods will exhibit variable sensitivity and specificity. For example, IPF is identified with a sensitivity of 85% and a specificity of 90%. For early stages of fibrosis, the sensitivity is typically no more than 70%. As for NSIP, this diagnosis is quite difficult to differentiate from other types, and its assessment by histological methods shows 70% specificity. However, it should be noted that there is currently no more sensitive method for detecting ILD than histological examination; all other methods yield significantly worse statistics. The final diagnosis of any interstitial disease must be established pathomorphologically. But these interventional diagnostic techniques also carry a number of disadvantages that significantly complicate their implementation into clinical

несуть у собі також низку недоліків, які суттєво ускладнюють їх імплементацію у клінічні протоколи. Можна виділити такі проблеми гістологічних методів:

- Інвазивність;
- Технічна складність забору гістологічного матеріалу;
- Вартість гістологічних реактивів та обладнання для кріобіопсії;
- Обмеженість у кількості гістологічних лабораторій та у кількості спеціалістів.

Таким чином, усі перераховані фактори суттєво ускладнюють впровадження гістологічних методів у повсякденну практику та роблять їх абсолютно непридатними для застосування в якості скринінг-методів.

Питання рентгенологічних маркерів ІЗЛ

В умовах обладнаності лікувальних установ апаратами комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (HRCT) саме рентгенологічні методи дослідження почали відігравати ключову роль у встановленні діагнозу ІЗЛ. HRCT показує високу ефективність у діагностиці ІЛФ та UIP (84% чутливість, 62% специфічність) [28]. Оскільки переважна більшість ІЗЛ мають перебіг без вираженої симптоматики, вони часто є випадковими знахідками при рентгенологічному скринінгу, або при діагностиці інших легеневих патологій. Фіброзні ознаки на HRCT мають досить типові патерни: до основних їх проявів належать зниження пневматизації за типом «матового скла», лінійні фіброзні тяжі, периферійні бронхоектази та утворення товстостінних кістозних порожнин, що нашаровуються та прилягають одна до одної (у літературі [29, 30] цей патерн зветься «honeycombing» або «медові соти» і він є специфічною ознакою прогресуючого фіброзу) (рис. 5). Рентгенологічні методи можуть бути корисні не тільки при дослідженні уражених частин легеневої тканини, а і при оцінці інтактного компонента, що необхідно для корекції терапії та формуванні клінічного прогнозу, оцінки динаміки прогресування захворювання.

protocols. The following problems with histological methods can be highlighted:

- Invasiveness;
- Technical difficulty of obtaining histological material;
- Cost of histological reagents and equipment for cryobiopsy;
- Limited number of histological laboratories and specialists.

Thus, all the listed factors significantly complicate the introduction of histological methods into routine practice and make them completely unsuitable for use as screening methods.

Issues of Radiological Markers in ILD

In the context of medical institutions being equipped with high-resolution computed tomography (HRCT) scanners, radiological examination methods have begun to play a key role in establishing the diagnosis of ILD. HRCT demonstrates high effectiveness in diagnosing IPF and UIP (84% sensitivity, 62% specificity) [28]. Since the vast majority of ILDs follow a course without pronounced symptomatology, they are often incidental findings during radiological screening or during the diagnosis of other pulmonary pathologies. Fibrotic signs on HRCT have quite typical patterns: the main manifestations include decreased pneumatization of the «ground glass» type, linear fibrotic bands, peripheral bronchiectases, and the formation of thick-walled cystic cavities that layer and adjoin one another (in the literature [29, 30] this pattern is called «honeycombing» or «honeycomb pattern» and it is a specific sign of progressive fibrosis) (Fig. 5). Radiological methods may be useful not only in examining affected parts of lung tissue, but also in assessing the intact component, which is necessary for therapy correction and clinical prognosis formation, as well as assessment of disease progression dynamics.

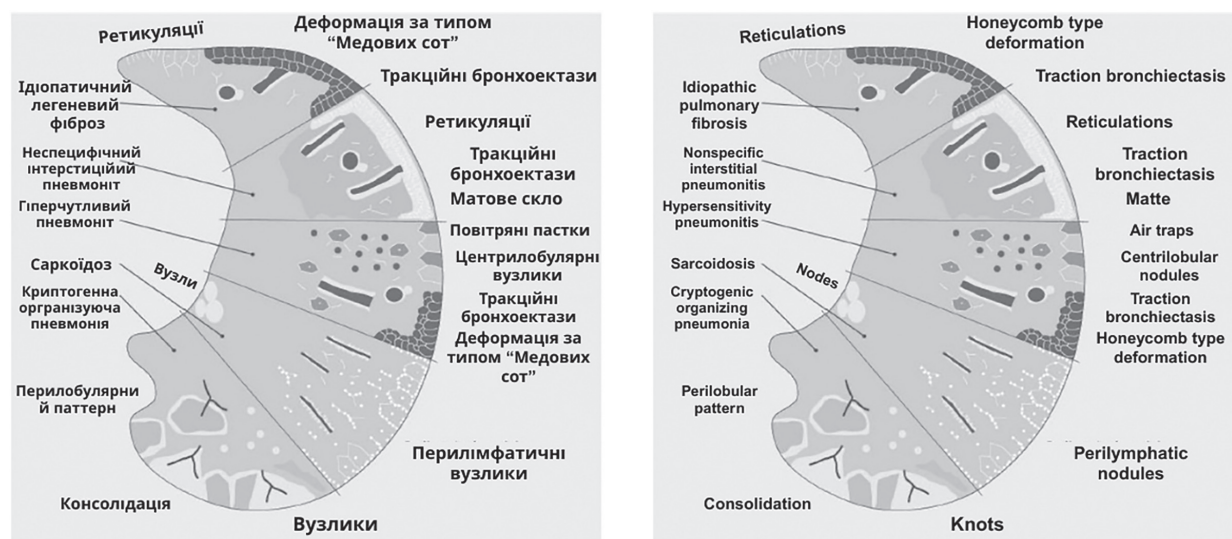


Рис. 5. Схематичне зображення КТ-патернів фіброзних процесів у легенях [2]
Fig. 5. Schematic depiction of CT patterns of fibrotic processes in the lungs [2]

У дослідженні Європейського респіраторного журналу [2] за методикою Salisbury et al. було розроблено радіологічну діагностичну модель «rule-in», що спеціалізувалася на виявленні гіперчутливого пневмоніту (ГП). Автор зібрав групу пацієнтів з ІЗЛ, використовуючи дані HRCT, модель оцінювала радіологічні маркери ГП (такі як мозаїчна атенуація, повітряні пастки, інтранодулярні септальні потовщення за ретикулярним патерном). При оцінці на зовнішній когорті пацієнтів діагностична модель давала надзвичайно високі результати діагностики патології (90% чутливості та 95,8% специфічності), що підтверджувалося клінічно та гістологічно.

В останні роки виявлено нові методики технічної діагностики ІЗЛ, такі як текстурний аналіз легеневої паренхіми в динаміці, аналіз об'єму легневих судин, МРТ з гіперполяризованими газами (ксенон 129) що дозволяє аналізувати інтраацинарну дифузію газу [31]. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) також може бути корисною в оцінці ІЗЛ, оскільки фіброзна тканина легень схильна до пролонгованого поглинання 18F-фтордезоксиглюкози, що важливо враховувати при диференційній діагностиці з запальними процесами та новоутвореннями, а також ПЕТ трасери, які націлені на рецептори соматостатину та колагену I типу, і можуть дати широку картину щодо ступеня легеневого фіброзу [32].

Таким чином, в сучасних умовах радіологічні діагностичні методики мають безумовну перевагу перед іншими методами, через свою високу роздільну здатність, неінвазивність, універсальність, широкую доступність, швидкість дослідження, можливість оцінки динаміки. Рентгенологічні методи можуть бути корисними як в діагностиці рідкісної та неспецифічної патології, так і в якості скринінг-дослідження.

Підсумовуючи вищезазначене можна дійти висновку, що проблематика інтерстиціальних захворювань легень не передбачає будь яких очевидних рішень щодо питання їх діагностики та лікування, це зумовлено гетерогенністю та неоднорідністю даної групи захворювань. Спираючись на доступні наукові джерела в даній статті було висвітлено всю множинність можливих підходів до даної групи нозологій з точки зору клінічної, лабораторної, гістологічної та радіологічної діагностики. Згідно з дослідженням Lancet 2022 року щодо інтерстиційної патології легень, на базі якої було сформовано алгоритм менеджменту хворих на ІЗЛ [5] (рис. 6).

Також у публікації Frontiers in Medicine за 2024 року було зроблено спробу розробити уніфіковану схему лікування хворих з ІЗЛ та запропоновано пролонгований алгоритм їх ведення із застосуванням специфічної терапії, антифібротиків, імуносупресивних засобів та прогнозованих відповідей на таке лікування (рис. 7) [2].

Після ретельної систематизації отриманої інформації можна запропонувати окремі варіанти оновлення підходу до діагностики та лікування ІЗЛ. У першу чергу, певну ефективність може мати дослідження кореляції поліморфізму генів TERT, TERC, MUC5B з експресією мікроРНК (miR-101 та miR-21) з метою використання їх як предикторів швидкості прогресування фіброзу. Також, оскільки зниження експресії miR-101 корелює з активацією TGF- β /Smad2 сигнального шляху, існує ймовірність його використання з метою моніторингу та прогнозування відповіді на антифібротичну терапію.

In a European Respiratory Journal study [2] using the methodology of Salisbury et al., a «rule-in» radiological diagnostic model was developed that specialized in the detection of hypersensitivity pneumonitis (HP). The author assembled a group of patients with ILD, and using HRCT data, the model evaluated radiological markers of HP (such as mosaic attenuation, air trapping, intranodular septal thickening in a reticular pattern). When assessed on an external cohort of patients, the diagnostic model yielded exceptionally high results in pathology diagnosis (90% sensitivity and 95.8% specificity), which was confirmed clinically and histologically.

In recent years, new technical diagnostic methodologies for ILD have been identified, such as dynamic textural analysis of lung parenchyma, analysis of pulmonary vessel volume, MRI with hyperpolarized gases (xenon-129) that allows analysis of intra-acinar gas diffusion [31]. Positron emission tomography (PET) may also be useful in ILD assessment, as fibrotic lung tissue is prone to prolonged uptake of 18F-fluorodeoxyglucose, which is important to consider in differential diagnosis with inflammatory processes and neoplasms, as well as PET tracers that target somatostatin and type I collagen receptors and can provide a comprehensive picture regarding the degree of pulmonary fibrosis [32].

Thus, under contemporary conditions, radiological diagnostic methodologies have an undisputed advantage over other methods due to their high resolution, non-invasiveness, universality, wide availability, examination speed, and the possibility of assessing dynamics. Radiological methods can be useful both in diagnosing rare and nonspecific pathology and as screening examinations.

Summarizing the aforementioned, it can be concluded that the problematic nature of interstitial lung diseases does not presuppose any obvious solutions regarding issues of their diagnosis and treatment, which is conditioned by the heterogeneity and non-uniformity of this disease group. Based on available scientific sources, this article has illuminated the entire multiplicity of possible approaches to this nosological group from the standpoint of clinical, laboratory, histological, and radiological diagnosis. According to a Lancet 2022 study on interstitial lung pathology, on the basis of which an algorithm for the management of patients with ILD was formulated [5] (Fig. 6).

Additionally, in a 2024 Frontiers in Medicine publication, an attempt was made to develop a unified treatment scheme for patients with ILD, and a prolonged algorithm for their management was proposed utilizing specific therapy, antifibrotic agents, immunosuppressive drugs, and predicted responses to such treatment (Fig. 7) [2].

After careful systematization of the obtained information, individual options for updating the approach to ILD diagnosis and treatment can be proposed. First and foremost, investigating the correlation between gene polymorphisms of TERT, TERC, MUC5B and microRNA expression (miR-101 and miR-21) may have certain effectiveness for their use as predictors of fibrosis progression rate. Additionally, since decreased miR-101 expression correlates with TGF- β /Smad2 signaling pathway activation, there is a probability of its use for monitoring and predicting response to antifibrotic therapy.

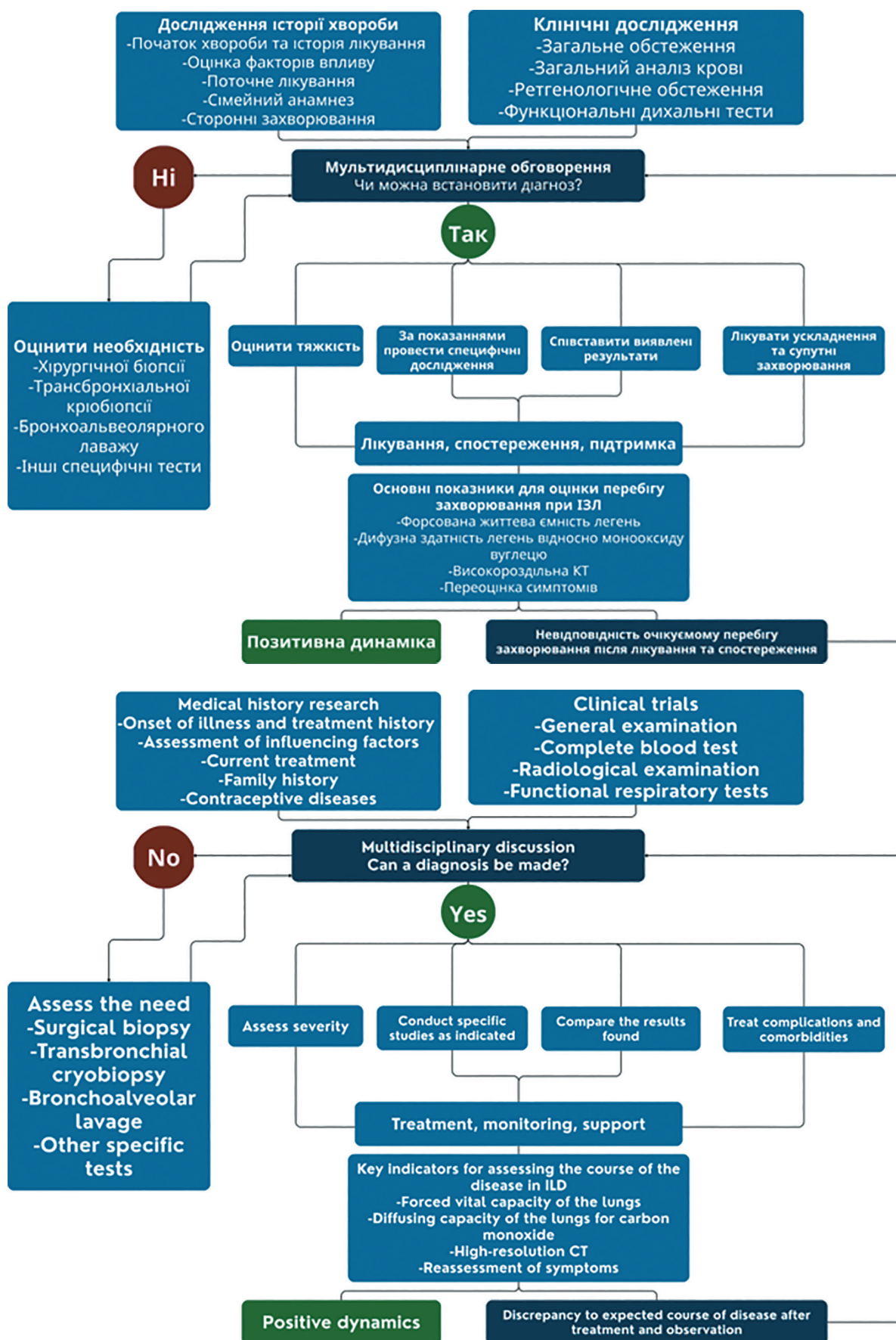


Рис. 6. Алгоритм діагностики ІЗЛ запропонований Wijsenbeek et al. [33]

Fig. 6. Diagnostic algorithm for ILD proposed by Wijsenbeek et al. [33]

Можна запропонувати трьохетапний алгоритм прогнозування:

1. Оцінка генетичних факторів, що включає гено-типування TOLLIP і MUC5B з метою оцінки рапідного прогресування;

2. Оцінка епігенетичних факторів, таких як miR-101 мікроРНК у бронхоальвеолярному лаважі, з метою прогнозування відповіді на фібролітичні засоби та моделювання типів ІЗЛ;

3. Оцінка радіологічних факторів з використанням методів радіоміки з метою сегментації та оцінки фіброзних вогнищ на базі HRCT із застосуванням методики FibroScore та подальшого моніторингу динаміки захворювання.

A three-stage predictive algorithm can be proposed:

1. Assessment of genetic factors, which includes genotyping of TOLLIP and MUC5B for the purpose of evaluating rapid progression.

2. Assessment of epigenetic factors, such as miR-101 microRNA in bronchoalveolar lavage, for the purpose of predicting response to fibrolytic agents and modeling ILD types.

3. Assessment of radiological factors using radiomics methods for the purpose of segmentation and evaluation of fibrotic foci based on HRCT with application of the FibroScore methodology and subsequent monitoring of disease dynamics.

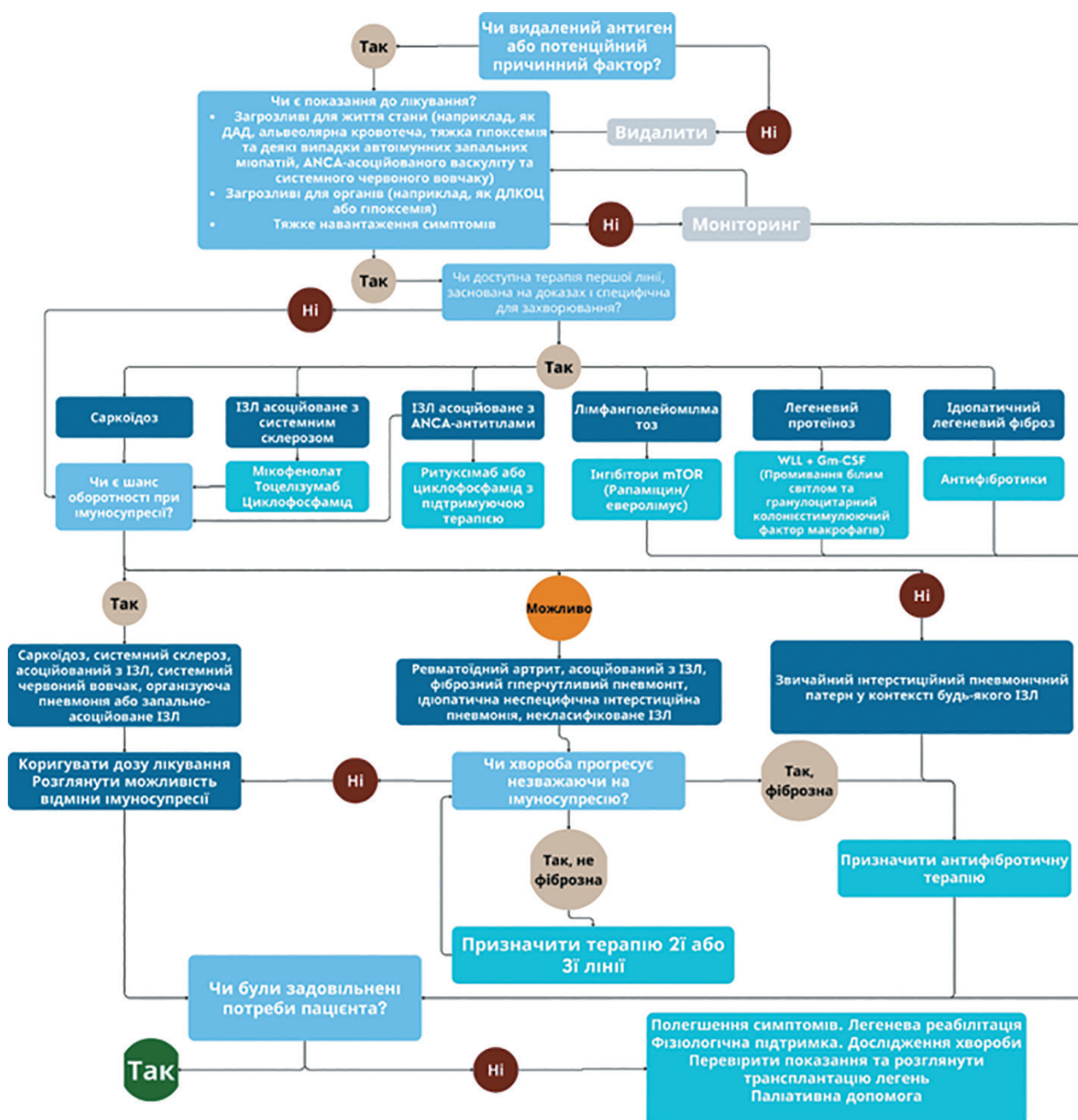


Рис. 7. Уніфікований алгоритм лікування ІЗЛ [2]

Fig. 7. Unified treatment algorithm for ILD (interstitial lung disease) [2]

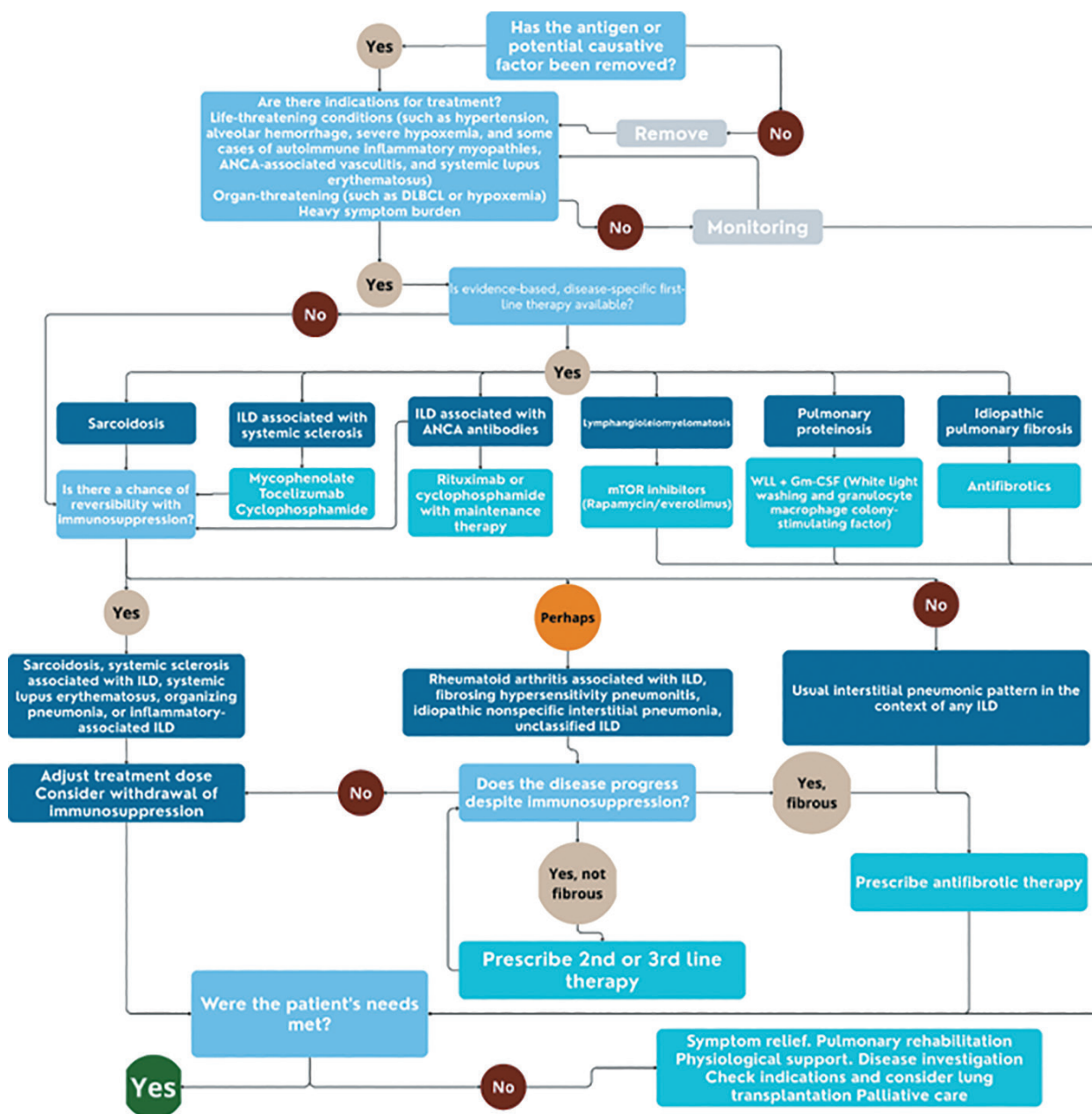


Рис. 7. Уніфікований алгоритм лікування ІЗЛ [2]
Fig. 7. Unified treatment algorithm for ILD (interstitial lung disease) [2]

ВИСНОВКИ

Інтерстиціальні захворювання легень залишаються складною для діагностики групою патологій, що потребують раннього виявлення та стратифікації ризику для покращення прогнозу.

Мультимодальний підхід, що поєднує клінічні, функціональні, молекулярні та радіологічні параметри, є ключовим інструментом у сучасній діагностиці ІЗЛ.

Біомаркери (KL-6, SP-A, SP-D), мікроРНК (зокрема miR-21, miR-29, miR-101) та інструменти радіоміки HRCT демонструють високу прогностичну цінність та можуть бути інтегровані у трьохетапну діагностичну модель.

Запропонований трьохетапний алгоритм (генетичний/епігенетичний скринінг → неінвазивна візуалізація → інвазивне підтвердження) може підвищити

CONCLUSIONS

Interstitial lung diseases (ILD) remain a diagnostically challenging group of pathologies that require early detection and risk stratification for improved prognosis.

A multimodal approach that combines clinical, functional, molecular, and radiological parameters is a key tool in contemporary ILD diagnosis.

Biomarkers (KL-6, SP-A, SP-D), microRNAs (particularly miR-21, miR-29, miR-101), and HRCT radiomics tools demonstrate high prognostic value and can be integrated into a three-stage diagnostic model.

The proposed three-stage algorithm (genetic/epigenetic screening → non-invasive imaging → invasive confirmation) may enhance diagnostic accuracy, minimize

точність діагностики, мінімізувати потребу в біопсії та сприяти персоналізованому підходу до ведення пацієнтів з ІЗЛ.

the need for biopsy, and promote a personalized approach to ILD patient management.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Antoine M.H., Mlika M. Interstitial lung disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Updated 2023 Jul 31. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
2. Althobiani M.A., Russell A.M., Jacob J., Ranjan Y., Folarin A.A., Hurst J.R., et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2024. V. 11. Article 1296890. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1296890>
3. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994. V. 150, № 4. P. 967–972. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921471>
4. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. V. 8, № 6. P. 585–596. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3)
5. Kaul B., Cottin V., Collard H.R., Valenzuela C. Variability in global prevalence of interstitial lung disease. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2021. V. 8. Article 751181. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.751181>
6. Масік Н.П., Масік О.І., Килимчук В.В., Мазур О.І., Недорезанюк Н.С., Знаміровська Е.М. Місце параоксонази в оксидантно-антиоксидантній системі у разі коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень (огляд літератури). *Одеський медичний журнал*. 2024. № 3 (188). С. 57–64. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-10>
7. Maher T.M., Wells A.U., Laurent G.J. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple pathways to multiple phenotypes. *European Respiratory Journal*. 2007. V. 30, № 5. P. 835–839. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00069307>
8. Havrylenko A., Smiyan O. Information on prognostic markers of severe acute bronchitis in preschoolers: a study in Sumy region in North-Eastern Ukraine. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023. V. 11, № 4. P. 408–420. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):408-420](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):408-420)
9. Koudstaal T., Wijsenbeek M.S. Idiopathic pulmonary fibrosis. *La Presse Médicale*. 2023. V. 52, № 3. Article 104166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104166>
10. Judson M.A., Preston S., Hu K., Zhang R., Jou S., Modi A., et al. Quantifying the relationship between symptoms at presentation and the prognosis of sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2019. V. 152. P. 14–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.03.012>
11. Sakthivel P., Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Current Opinion in Hematology*. 2017. V. 24. P. 59–65. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000301>
12. Tzouvelekis A., Kouliatsis G., Anevlavis S., Bouras D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respiratory Research*. 2005. V. 6, № 1. P. 78. DOI: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-78>
13. Richeldi L., Collard H.R., Jones M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 2017. V. 389, № 10082. P. 1941–1952. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)
14. Ryu J.H., Daniels C.E., Hartman T.E., Yi E.S. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007. V. 82, № 8. P. 976–986. DOI: <https://doi.org/10.4065/82.8.976>
15. Lynch J.P. 3rd, Saggar R., Weigt S.S., Zisman D.A., White E.S. Usual interstitial pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. V. 27, № 6. P. 634–651. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-957335>
16. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. V. 201. P. e26–e51. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>
17. Sharp M., Psoter K.J., Balasubramanian A., Pulapaka A.V., Chen E.S., Brown S.W., et al. Heterogeneity of lung function phenotypes in sarcoidosis: role of race and sex differences. *Annals of the American Thoracic Society*. 2023. V. 20. P. 30–37. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202204-328OC>
18. Lee J.H., Jang J.H., Park J.H., Jang H.J., Park C.S., Lee S., et al. The role of interleukin-6 as a prognostic biomarker for predicting acute exacerbation in interstitial lung diseases. *PLOS ONE*. 2021. V. 16, № 7. Article e0255365. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255365>
19. Shirahama R., Miyazaki Y., Okamoto T., Inase N., Yoshizawa Y. Proteome analysis of bronchoalveolar lavage fluid in lung fibrosis associated with systemic sclerosis.

REFERENCES

1. Antoine MH, Mlika M. Interstitial lung disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Updated 2023 Jul 31. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
2. Althobiani MA, Russell AM, Jacob J, Ranjan Y, Folarin AA, Hurst JR, et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2024;11:1296890. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1296890>
3. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;150(4):967–72. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921471>
4. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(6):585–96. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3)
5. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in global prevalence of interstitial lung disease. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2021;8:751181. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.751181>
6. Masik NP, Masik OI, Klymchuk VV, Mazur OI, Nedorezanyuk NS, Znamirovska EM. The role of paraoxonase in the oxidant-antioxidant system in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (literature review). *Odesa Medical Journal*. 2024;(3(188)):57–64. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-10>
7. Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple pathways to multiple phenotypes. *European Respiratory Journal*. 2007;30(5):835–9. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00069307>
8. Havrylenko A, Smiyan O. Information on prognostic markers of severe acute bronchitis in preschoolers: a study in Sumy region in North-Eastern Ukraine. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023;11(4):408–20. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):408-420](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):408-420)
9. Koudstaal T, Wijsenbeek MS. Idiopathic pulmonary fibrosis. *La Presse Médicale*. 2023;52(3):104166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104166>
10. Judson MA, Preston S, Hu K, Zhang R, Jou S, Modi A, et al. Quantifying the relationship between symptoms at presentation and the prognosis of sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2019;152:14–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.03.012>
11. Sakthivel P, Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Current Opinion in Hematology*. 2017;24:59–65. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000301>
12. Tzouvelekis A, Kouliatsis G, Anevlavis S, Bouras D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respiratory Research*. 2005;6(1):78. DOI: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-78>
13. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 2017;389(10082):1941–52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)
14. Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007;82(8):976–86. DOI: <https://doi.org/10.4065/82.8.976>
15. Lynch JP 3rd, Saggar R, Weigt SS, Zisman DA, White ES. Usual interstitial pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;27(6):634–51. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-957335>
16. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201:e26–51. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>
17. Sharp M, Psoter KJ, Balasubramanian A, Pulapaka AV, Chen ES, Brown SW, et al. Heterogeneity of lung function phenotypes in sarcoidosis: role of race and sex differences. *Annals of the American Thoracic Society*. 2023;20:30–7. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202204-328OC>
18. Lee JH, Jang JH, Park JH, Jang HJ, Park CS, Lee S, et al. The role of interleukin-6 as a prognostic biomarker for predicting acute exacerbation in interstitial lung diseases. *PLOS ONE*. 2021;16(7):e0255365. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255365>
19. Shirahama R, Miyazaki Y, Okamoto T, Inase N, Yoshizawa Y. Proteome analysis of bronchoalveolar lavage fluid in lung fibrosis associated with systemic sclerosis.

- Allergy International*. 2010. V. 59, № 4. P. 409–415. DOI: <https://doi.org/10.2332/allergolint.10-OA-0176>
20. Greene K.E., King T.E. Jr, Kuroki Y., Bucher-Bartelson B., Hunninghake G.W., Newman L.S. et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2002. V. 19, № 3. P. 439–446. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00081102>
 21. Sahin H., Kaproth-Joslin K., Hobbs S.K. Hypersensitivity pneumonitis. *Seminars in Roentgenology*. 2019. Vol. 54, № 1. P. 37–43. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ro.2018.12.004>
 22. Shen N., Zhou X., Jin X., Lu C., Hu X., Zhang Y., et al. MDA5 expression is associated with TGF- β -induced fibrosis: potential mechanism of interstitial lung disease in anti-MDA5 dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022. V. 62, № 1. P. 373–383. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac234>
 23. Richards T.J., Eggebeen A., Gibson K., Yousem S., Fuhrman C., Gochuico B.R., et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2009. V. 60, № 7. P. 2183–2192. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24631>
 24. Huang C., Xiao X., Yang Y., Mishra A., Liang Y., Zeng X., et al. MicroRNA-101 attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2017. V. 292, № 40. P. 16420–16439. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.805747>
 25. Liu G., Friggeri A., Yang Y., Milosevic J., Ding Q., Thannickal V.J., et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2010. V. 207, № 8. P. 1589–1597. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20100035>
 26. Fruchter O., Fridel L., El Raouf B.A., Abdel-Rahman N., Rosengarten D., Kramer M.R. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology*. 2014. V. 19, № 5. P. 683–688. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12296>
 27. Lai C.K., Wallace W.D., Fishbein M.C. Histopathology of pulmonary fibrotic disorders. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. V. 27, № 6. P. 613–622. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-957333>
 28. Kuno H., Akagi T., Fukui E., Yamato H., Akashi M., Shintani Y. Three-dimensional idiopathic pulmonary fibrosis model using a layer-by-layer cell coating technique. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 2021. Vol. 27, № 6. P. 378–390. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2020.0365>
 29. Giménez Palheiro A., Mazzini S.P., Franquet T. Basic HRCT patterns in diffuse interstitial lung disease. *Radiología (English Edition)*. 2022. V. 64, Suppl. 3. P. 215–226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.12.001>
 30. Salisbury M.L., Gross B.H., Chughtai A., Sayyoub M., Kazerooni E.A., Bartholmai B.J., et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal*. 2018. V. 52, № 2. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00443-2018>
 31. Weatherley N.D., Eaden J.A., Stewart N.J., Bartholmai B.J., Swift A.J., Bianchi S.M., et al. Experimental and quantitative imaging techniques in interstitial lung disease. *Thorax*. 2019. V. 74, № 6. P. 611–619. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211779>
 32. Broens B., Duitman J.W., Zwezerijnen G.J.C., Nossent E.J., van der Laken C.J., Voskuyl A.E. Novel tracers for molecular imaging of interstitial lung disease: a state of the art review. *Autoimmunity Reviews*. 2022. V. 21, № 12. Article 103202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103202>
 33. Wijsenbeek M., Suzuki A., Maher T.M. Interstitial lung diseases. *The Lancet*. 2022. V. 400, № 10354. P. 769–786. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01052-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01052-2)
 - with systemic sclerosis. *Allergy International*. 2010;59(4):409–15. DOI: <https://doi.org/10.2332/allergolint.10-OA-0176>
 20. Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y, Bucher-Bartelson B, Hunninghake GW, Newman LS, et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2002;19(3):439–46. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00081102>
 21. Sahin H, Kaproth-Joslin K, Hobbs SK. Hypersensitivity pneumonitis. *Seminars in Roentgenology*. 2019;54(1):37–43. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ro.2018.12.004>
 22. Shen N, Zhou X, Jin X, Lu C, Hu X, Zhang Y, et al. MDA5 expression is associated with TGF- β -induced fibrosis: potential mechanism of interstitial lung disease in anti-MDA5 dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(1):373–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac234>
 23. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, Yousem S, Fuhrman C, Gochuico BR, et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(7):2183–92. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24631>
 24. Huang C, Xiao X, Yang Y, Mishra A, Liang Y, Zeng X, et al. MicroRNA-101 attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(40):16420–39. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.805747>
 25. Liu G, Friggeri A, Yang Y, Milosevic J, Ding Q, Thannickal VJ, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2010;207(8):1589–97. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20100035>
 26. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology*. 2014;19(5):683–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12296>
 27. Lai CK, Wallace WD, Fishbein MC. Histopathology of pulmonary fibrotic disorders. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;27(6):613–22. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-957333>
 28. Kuno H, Akagi T, Fukui E, Yamato H, Akashi M, Shintani Y. Three-dimensional idiopathic pulmonary fibrosis model using a layer-by-layer cell coating technique. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 2021;27(6):378–90. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2020.0365>
 29. Giménez Palheiro A, Mazzini SP, Franquet T. Basic HRCT patterns in diffuse interstitial lung disease. *Radiología (English Edition)*. 2022;64(Suppl. 3):215–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.12.001>
 30. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal*. 2018;52(2). DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00443-2018>
 31. Weatherley ND, Eaden JA, Stewart NJ, Bartholmai BJ, Swift AJ, Bianchi SM, et al. Experimental and quantitative imaging techniques in interstitial lung disease. *Thorax*. 2019;74(6):611–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211779>
 32. Broens B, Duitman JW, Zwezerijnen GJC, Nossent EJ, van der Laken CJ, Voskuyl AE. Novel tracers for molecular imaging of interstitial lung disease: a state of the art review. *Autoimmunity Reviews*. 2022;21(12):103202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103202>
 33. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *The Lancet*. 2022;400(10354):769–86. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01052-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01052-2)

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження включають поглиблене вивчення ролі генетичних (поліморфізми TERT, TERC, MUC5B, TOLLIP) та епігенетичних (мікроРНК miR-101, miR-21) маркерів, їх взаємозв'язку з метою розробки більш оптимальних підходів до виявлення ІЗЛ, моніторингу прогресування фіброзу та оцінки відповіді на терапію. Дослідження ключових патогенетичних шляхів (як TGF- β /Smad2) залишається актуальним для виявлення нових терапевтичних мішеней. Необхідна подальша валідація відомих (KL-6, SP-A/D, IL-6) та пошук нових сироваткових біомаркерів та їх комбінацій для різних підтипів ІЗЛ. Це дозволить розробляти персоналізовані терапевтичні стратегії, включно з раннім призначенням антифібротиків та моніторингом їх ефективності.

Prospects for Further Research

Further research includes an in-depth study of the role of genetic (TERT, TERC, MUC5B, TOLLIP polymorphisms) and epigenetic (microRNAs miR-101, miR-21) markers, their interrelationship with the aim of developing more optimal approaches to detecting ILD, monitoring fibrosis progression, and evaluating therapy response. Studying key pathogenetic pathways (such as TGF- β /Smad2) remains relevant for identifying new therapeutic targets. Further validation of known (KL-6, SP-A/D, IL-6) and search for new serum biomarkers and their combinations for different ILD subtypes is necessary. This will allow the development of personalized therapeutic strategies, including early prescription of antifibrotics and monitoring their effectiveness.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of Interest

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

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 this manuscript consciously attest that the preparation of the manuscript was conducted exclusively based on openly published scientific sources. The work did not utilize personalized patient data or results from primary clinical or preclinical studies. Consequently, approval from a bioethics committee was not required. The research was conducted in accordance with principles of good scientific practice and international ethical standards, specifically following the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту (ШІ) у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту (GAIDeT, 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 ШІ 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 this manuscript consciously acknowledge the use of generative artificial intelligence (AI) tools in the preparation of this manuscript. In accordance with the Taxonomy for Delegating Tasks to Generative Artificial Intelligence (GAIDeT, 2025), tasks involving proofreading, editing, and translation were delegated under full human supervision. ChatGPT-5 (OpenAI, version from June 2025) was utilized for this purpose. All results obtained using this tool were thoroughly reviewed, edited, and approved by the authors, who bear full responsibility for the content and conclusions of the publication. Generative AI tools are not listed as authors and do not bear responsibility for the final results. This declaration does not extend to the use of basic grammar checking, spell-checking, or reference formatting tools.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація та статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором-кореспондентом за обґрунтованим запитом.

Data availability statement

The authors of this manuscript consciously attest that primary medical documentation and statistical databases were not utilized in this work. All statements and generalizations are supported by references to primary sources available through open access or scientific library resources. Additional materials pertaining to the source selection process or detailed methodology analysis may be provided by the corresponding author upon reasonable request.

Інформація про фінансування

Дане теоретичне дослідження не мало фінансової підтримки.

Funding Information

This theoretical study did not have financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Романюк Анатолій Миколайович – лікар-патолого-анатом вищої категорії, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України, керівник Центру патоморфологічних досліджень Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Санаторна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40018;

е-mail: a.romanyuk@med.sumdu.edu.ua

моб.: +38 (050) 328-95-80

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

Крючко Сергій Олегович – аспірант кафедри педіатрії Медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Санаторна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40018;

е-mail: kryuchkosergey@gmail.com

моб.: +38 (095) 866-61-99

Внесок автора: підготовка структури статті, формулювання проблематики й обґрунтування актуальності, представлення методів і результатів, оформлення посилань, приміток і додатків, підготовка анотації й ключових слів.

Сміян Олександр Іванович – доктор медичних наук, професор, голова Асоціації педіатрів Сумської області, завідувач кафедри педіатрії Медичного інституту Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Санаторна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40018;

е-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

моб.: +38 (066) 944-35-48

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків, остаточне затвердження статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Romaniuk Anatolii Mykolaiovych – Pathologist of the highest category, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Institute of the Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Head of the Center for Pathomorphological Research of the Sumy State University of Ukraine Ministry of Education and Science of Ukraine, 31 Sanatorna Str., Sumy, 40018;

е-mail: a.romanyuk@med.sumdu.edu.ua

mob.: +38 (050) 328-95-80

Author's contribution: formulating the work's purpose, conducting experimental research, analyzing obtained data and their statistical processing.

Kryuchko Serhii Olehovych – Postgraduate student of the Pediatrics Department of the Medical Institute of the Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 31 Sanatorna Str., Sumy, 40018;

е-mail: kryuchkosergey@gmail.com

mob.: +38 (095) 866-61-99

Author's contribution: preparing the article structure; formulating the problem and substantiating its relevance; presenting methods and results; formatting references, notes, and appendices; preparing the abstract and keywords.

Smiyan Oleksandr Ivanovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chairman of the Pediatric Association in Sumy Oblast, Head of the Pediatrics Department of the Medical Institute of the Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 31 Sanatorna Str., Sumy, 40018;

е-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

mob.: +38 (066) 944-35-48

Author's contribution: selection of literature sources on the work's topic, participation in experimental research, writing the article text, formulating conclusions, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
26.06.2025

Отримано після рецензування
Received after review
30.07.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-09>
УДК: 611.012.9:611.711.8+616.711]:616-053



Крижово-куприкова тератома у дітей. Сучасні погляди на патологію та результати власних спостережень

Коноплицький В.С., <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: vkonoptytsky@gmail.com
Коробко Ю.Є., <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist747@gmail.com
Сасюк А.І., <https://orcid.org/0000-0001-7454-2986>, e-mail: spchirurg1976@gmail.com
Михальчук Т.І., <https://orcid.org/0000-0002-6396-470X>, e-mail: madagaskar14@ukr.net
Пасічник О.В., <https://orcid.org/0000-0001-8302-3520>, e-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com
Дуб А.С., <https://orcid.org/0009-0001-9240-0743>, e-mail: anastasiadub2002@gmail.com

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

Sacroccocygeal teratoma in children: current perspectives on the pathology and results of our own observations

Konoplytskyi V.S., <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: vkonoptytsky@gmail.com
Korobko Yu.Ye., <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist747@gmail.com
Sasiuk A.I., <https://orcid.org/0000-0001-7454-2986>, e-mail: spchirurg1976@gmail.com
Mykhalchuk T.I., <https://orcid.org/0000-0002-6396-470X>, e-mail: madagaskar14@ukr.net
Pasichnyk O.V., <https://orcid.org/0000-0001-8302-3520>, e-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com
Dub A.S., <https://orcid.org/0009-0001-9240-0743>, e-mail: anastasiadub2002@gmail.com

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

Ключові слова:

крижово-куприкова тератома, гістологічне дослідження, ембріональна тератобластома, клінічні спостереження, неонатальна онкопатологія, оперативне видалення.

Для кореспонденції:

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

© Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є., Сасюк А.І., Михальчук Т.І., Пасічник О.В., Дуб А.С., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Крижово-куприкова тератома є відносно рідкісною з найбільш значущих та клінічно важливих пухлин дитячого віку, переважно розглядається у контексті дитячої хірургії, неонатології та педіатричної онкології через її потенційну злоякісність, високу частоту ускладнень і особливості післяопераційного курсу.

Мета роботи – проаналізувати власні спостереження та сучасні наукові дані, що опубліковані у період з 1993 по 2025 рік, щодо клініко-епідеміологічних особливостей, частоти, вікових та статевих характеристик, гістологічної структури, факторів ризику, методів діагностики, лікування та прогнозу крижово-куприкових тератом у дітей.

Матеріали і методи. Дане дослідження має оглядовий характер і базується на системному аналізі наукових публікацій, опублікованих у період з 1993 по 2025 рік, що були відібрані з авторитетних джерел міжнародних медичних баз даних, зокрема PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect та Google Scholar.

Результати. У Швеції частота виявлення крижової куприкової тератоми становить 7,1 випадку на 100 000 живонароджених, у Фінляндії – 9,3 на 100 000, тоді як у Японії та Кореї – від 1 до 2 випадків на 40 000. У країнах Центральної Європи, таких як Чехія, частота виявлення є вищою, що частково пов'язано з якісно організованою пренатальною діагностикою – понад 77 % випадків ідентифікуються ще до народження. У більшості досліджених когорт відмічається чітке переважання жіночої статі (70–75 %), що свідчить про високу статеву диспропорцію. Встановлено, що значення співвідношення об'єму пухлини до маси тіла понад 27,4 та співвідношення довжини пухлини до зросту дитини понад 28,2 корелюють із вірогідністю повторного хірургічного втручання, тоді як значення співвідношення об'єму пухлини до маси тіла понад 2,7 свідчить про підвищений ризик періопераційних ускладнень. Отримані у власному дослідженні дані демонструють типову епідеміологічну структуру крижово-куприкової тератоми, із чіткою перевагою серед дівчат та раннім віком маніфестації. Профіль пацієнтів і лікувальні підходи свідчать про своєчасну госпіталізацію та вчасне оперативне втручання, що знижує ризик прогресування та розвитку ускладнень.

Висновки. Крижові куприкові тератоми у дітей залишаються рідкісною, але клінічно значущою патологією, яка потребує ранньої діагностики, пренатального

моніторингу та мультидисциплінарного лікування з урахуванням індивідуального прогнозу. Результати аналізу наукової літератури за 1993–2025 роки засвідчили, що пренатальна діагностика у поєднанні з використанням прогностичних параметрів відношення довжини пухлини до зросту дитини дозволяє своєчасно оцінити ризики та знизити частоту тяжких ускладнень. Визначено, що гістологічна незрілість пухлини, її велика протяжність, висока судинність, тип IV за класифікацією Altman, incomplete resection та intraoperative spillage є провідними факторами ризику рецидиву та зниження виживаності.

Для цитування:

Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є., Сасюк А.І., Михальчук Т.І., Пасічник О.В., Дуб А.С. Крижово-куприкова тератома у дітей. Сучасні погляди на патологію та результати власних спостережень. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33; № 4(55). С. 618–641. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-09>

Keywords:

sacroccoccygeal teratoma, histological examination, embryonic teratoblastoma, clinical observations, neonatal oncopathology, surgical removal.

For correspondence:

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

© Konopliyskyi V.S., Korobko Yu. Ye.,
Sasiuk A.I., Mykhalchuk T.I.,
Pasichnyk O.V., Dub A.S., 2025

ABSTRACT

Background. Sacroccoccygeal teratoma is a relatively rare and clinically important tumor of childhood, mainly considered in the context of pediatric surgery, neonatology, and pediatric oncology due to its potential malignancy, high incidence of complications, and peculiarities of the postoperative course.

Purpose – to analyze our own observations and modern scientific data published in the period from 1993 to 2025 regarding the clinical and epidemiological features, frequency, age and gender characteristics, histological structure, risk factors, diagnostic methods, treatment and prognosis of sacroccoccygeal teratomas in children.

Materials and methods. This study is a review and is based on a systematic analysis of scientific publications published between 1993 and 2025, selected from authoritative sources of international medical databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and Google Scholar.

Results. In Sweden, the incidence of sacroccoccygeal teratoma is 7.1 cases per 100,000 live births, in Finland it is 9.3 per 100,000, while in Japan and Korea it is 1 to 2 cases per 40,000. In Central European countries, such as the Czech Republic, the incidence is higher, partly due to the high quality of prenatal diagnosis – more than 77% of cases are identified before birth. In most of the studied cohorts, there is a clear female predominance, with a proportion of 70% to 75%, indicating a high sex ratio. It was found that the ratio of tumor volume to body weight over 27.4 and the ratio of tumor length to child height over 28.2 correlate with the likelihood of repeated surgical intervention, while the ratio of tumor volume to body weight over 2.7 indicates an increased risk of perioperative complications. The data obtained in our own study demonstrate a typical epidemiological structure of sacroccoccygeal teratoma, with a clear predominance among girls and an early age of manifestation. The patient profile and treatment approaches indicate timely hospitalization and timely surgical intervention, which reduces the risk of progression and development of complications.

Conclusions. Sacral-coccygeal teratomas in children remain a rare but clinically significant pathology that requires early diagnosis, prenatal monitoring and multidisciplinary treatment taking into account individual prognosis. The results of the analysis of scientific literature for 1993–2025 showed that prenatal diagnosis in combination with the use of prognostic parameters of the ratio of tumor length to child height allows for timely assessment of risks and reduce the incidence of severe complications. It was determined that histological immaturity of the tumor, its large extent, high vascularity, type IV according to the Altman classification, incomplete resection and intraoperative spillage are leading risk factors for recurrence and reduced survival.

For citation:

Konopliyskyi VS, Korobko YuYe, Sasiuk AI, Mykhalchuk TI, Pasichnyk OV, Dub AS. Sacroccoccygeal teratoma in children: current perspectives on the pathology and results of our own observations. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(4(55)):618–641. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-09>

ВСТУП

Крижово-куприкові тератоми (ККТ) є найбільш типовими герміногенними новоутвореннями перинатального періоду, що мають значення не лише як клінічна, а й як ембріологічна та онкологічна проблема. Ці пухлини формуються з ембріональних

INTRODUCTION

Sacroccoccygeal teratomas (SCTs) are the most common germ cell neoplasms of the perinatal period, which are of importance not only as a clinical but also as an embryological and oncological problem. These tumors are formed from embryonic germ cells and are

гермінальних клітин і характеризуються складною гістологічною структурою, що може включати тканини різного походження. Вони зазвичай локалізуються у ділянці куприка, мають широке морфологічне та клінічне варіювання – від доброякісних, зрілих форм до агресивних, злоякісно трансформованих новоутворень із ризиком рецидиву або метастазування [1–4].

Хоча у більшості випадків діагноз встановлюється під час пренатального обстеження або при народженні, не всі пухлини виявляються вчасно. Несвоєчасна діагностика підвищує ризик ускладнень, включаючи розлади функцій тазових органів та необхідність повторного хірургічного втручання. Важливим залишається також питання індивідуального прогнозування перебігу хвороби, що залежить від клінічних, морфологічних і хірургічних факторів.

Упродовж останніх років набуто значного прогресу в розумінні патогенезу крижово-куприкових тератом, класифікації їх типів, визначенні критеріїв ризику та вдосконаленні методів хірургічного лікування. Водночас у практиці дитячої хірургії досі зберігаються суперечності щодо обсягу оперативного втручання, віку дитини для проведення операції, ролі пренатального моніторингу та алгоритмів післяопераційного нагляду [5].

Мета роботи – проаналізувати власні спостереження та сучасні наукові дані, що опубліковані у період з 1993 по 2025 рік, щодо клініко-епідеміологічних особливостей, частоти, вікових та статевих характеристик, гістологічної структури, факторів ризику, методів діагностики, лікування та прогнозу крижово-куприкових тератом у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дане дослідження має оглядовий характер і базується на системному аналізі наукових публікацій, опублікованих у період з 1993 по 2025 рік, що були відібрані з авторитетних джерел міжнародних медичних баз даних, зокрема PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect та Google Scholar. У відбір включалися лише повнотекстові рецензовані статті, які містили первинні дані, аналітичні висновки або узагальнення, що стосуються діагностики, лікування, частоти, прогнозу і ускладнень крижово-куприкових тератом у дітей. Акцент зроблено на дослідження, які охоплювали великі когорти пацієнтів, опрацьовані за період не менше ніж 5 років, з чітким висвітленням вікових, статевих, морфологічних і функціональних характеристик хворих. Загалом проаналізовано понад тридцять джерел, серед яких найінформативнішими були масштабні когорти з Південної Кореї, Великобританії, Японії, Туреччини, Швеції, Чехії, Китаю, а також окремі серії випадків із Боснії і Герцеговини. Зібрані в цих публікаціях дані дозволили систематизувати відомості про частоту захворювання, типи пухлин за класифікацією Altman, гістологічну структуру (зрілу, незрілу, злоякісну), частоту рецидивів, післяопераційні ускладнення, функціональні наслідки та показники виживаності. Окрему увагу приділено параметрам, які нині активно досліджуються як предиктори тяжкого перебігу, зокрема співвідношенню об'єму пухлини до маси тіла, та співвідношенню довжини пухлини до зросту новонародженого. Для порівняльного аналізу

characterized by a complex histological structure, which may include tissues of different origins. They are usually localized in the coccyx region, have a wide morphological and clinical variation – from benign, mature forms to aggressive, malignantly transformed neoplasms with a risk of recurrence or metastasis [1–4].

Although in most cases the diagnosis is established during prenatal examination or at birth, not all tumors are detected in time. Late diagnosis increases the risk of complications, including pelvic organ dysfunction and the need for repeated surgical intervention. The issue of individual prognosis of the course of the disease, which depends on a number of clinical, morphological and surgical factors, also remains important.

In recent years, significant progress has been made in understanding the pathogenesis of sacrococcygeal teratomas, classifying their types, defining risk criteria, and improving surgical treatment methods. However, in pediatric surgery, there are still controversies regarding the extent of surgical intervention, the age of the child for surgery, the role of prenatal monitoring, and postoperative care algorithms [5].

Objective – to analyze our own observations and modern scientific data published in the period from 1993 to 2025 regarding the clinical and epidemiological features, frequency, age and gender characteristics, histological structure, risk factors, diagnostic methods, treatment and prognosis of sacrococcygeal teratomas in children.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

This study is a review and is based on a systematic review of scientific publications published between 1993 and 2025, selected from authoritative sources of international medical databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect and Google Scholar. The selection included only full-text peer-reviewed articles that contained primary data, analytical conclusions or generalizations related to the diagnosis, treatment, frequency, prognosis and complications of sacrococcygeal teratomas in children. The emphasis was on studies that included large cohorts of patients studied over a period of at least 5 years, with clear coverage of age, sex, morphological and functional characteristics of patients. In total, more than thirty sources were analyzed, among which the most informative were large-scale cohorts from South Korea, Great Britain, Japan, Turkey, Sweden, the Czech Republic, China, as well as individual case series from Bosnia and Herzegovina. The data collected in these publications allowed us to systematize information on the incidence of the disease, types of tumors according to the Altman classification, histological structure (mature, immature, malignant), recurrence rate, postoperative complications, functional consequences and survival rates. Special attention was paid to parameters that are currently actively studied as predictors of severe course, in particular the ratio of tumor volume to body weight, and the ratio of tumor length to the height of the newborn. For comparative analysis, data on perinatal mortality, the frequency

використовувалися дані про перинатальну смертність, частоту функціональних порушень, тривалість спостереження і частоту рецидивів у різних країнах.

of functional disorders, the duration of observation and the frequency of recurrence in different countries were used.

РЕЗУЛЬТАТИ

За останні 8 років під нашим спостереженням знаходилось 10 пацієнтів з крижово-куприковими тератомами, медичну документацію яких було піддано ретроспективному аналізу. Серед хворих переважали дівчата – 8 із 10 (80%), що узгоджується з відомими епідеміологічними особливостями даної патології, яка частіше виявляється у пацієнток жіночої статі. Лише в 2-х випадках захворювання було діагностовано у хлопців. Середній вік пролікованих пацієнтів на момент госпіталізації становив $2,0 \pm 0,2$ тижні. Місце проживання хворих розподілено порівну між мешканцями міста (5 випадків) та дітьми з районів. Це свідчить про ефективне регіональне охоплення діагностикою і ефективну маршрутизацію таких пацієнтів, а також про наявність настороженості щодо пухлиноподібних утворень вродженого генезу серед лікарів первинної ланки. Тривалість перебування в стаціонарі варіювалася від 7 до 20 днів, у середньому близько $18,5 \pm 1,5$ дні, що відповідає стандартам надання хірургічної допомоги в умовах спеціалізованого дитячого закладу без розвитку тяжких ускладнень. У переважній більшості випадків лікування проводилося у відділеннях онкогематології, що було зумовлено необхідністю мультидисциплінарного підходу, онкологічного нагляду, уточнення гістологічної форми пухлини та оцінки ризику її малигнізації.

У статті наводимо клінічний випадок успішного хірургічного лікування новонародженої дитини з великою крижово-куприковою тератобластою комбінованої зовнішньо-внутрішньої локалізації.

Пацієнтка А., вік 1,5 доби, народилася шляхом планового кесаревого розтину на 40-му тижні вагітності. При народженні маса тіла дитини становила 4300 г, довжина – 51 см, окружність голови – 33 см, грудної клітки – 32 см. За шкалою Апгар – 7 балів на першій хвилині та 8 на п'ятій. Пологи відбулися у спеціалізованому пологовому центрі поблизу дитячої хірургічної клініки. У матері, 28-річної жінки, під час вагітності спостерігалася анемія І ст., ерозія шийки матки та гестаційні набряки. На 34-му тижні гестації ультразвукове обстеження виявило аномальне утворення в ділянці крижів та куприка. Попередній діагноз при народженні – крижово-куприкова тератома. Через 25 годин після народження дитину було направлено до обласної дитячої лікарні. Загальний стан був стабільний. Під час УЗД органи черевної порожнини мали нормальні розміри та структуру, патології з боку нирок не виявлено. Контрастна МСКТ виявила масивне новоутворення, яке розташовувалося у нижніх відділах спини та сідничних ділянках, з чіткими межами та неоднорідною структурою – наявністю численних кістозних порожнин. Розміри пухлини – $48 \times 30 \times 15$ см. Виявлено деформацію попереково-крижового відділу хребта без пошкодження тіл хребців. Спостерігалася розширене венозне судинне русло до 3 мм у куприковому каналі. Пухлина кровопостачалася через ліву внутрішню клубову артерію

RESULTS

Over the past 8 years, 10 patients with sacrococcygeal teratomas have been under our observation, whose medical records were subjected to retrospective analysis. Girls predominated among the patients – 8 out of 10 (80%), which is consistent with the known epidemiological features of this pathology, which is more common in female patients. Only in 2 cases was the disease diagnosed in boys. The average age of the treated patients at the time of hospitalization was 2.0 ± 0.2 weeks. The place of residence of the patients was equally distributed between city residents (5 cases) and children from the districts. This indicates effective regional coverage of diagnostics and effective routing of such patients, as well as the presence of alertness regarding tumor-like formations of congenital genesis among primary care physicians. The duration of hospital stay varied from 7 to 20 days, with an average of about 18.5 ± 1.5 days, which corresponds to the standards of surgical care in a specialized children's institution without the development of severe complications. In the vast majority of cases, treatment was carried out in oncohematology departments, which was due to the need for a multidisciplinary approach, oncological surveillance, clarification of the histological form of the tumor and assessment of the risk of its malignancy.

The article presents a clinical case of successful surgical treatment of a newborn child with a large sacrococcygeal teratoblastoma of combined external-internal localization.

Patient A., age 1.5 days, was born by planned cesarean section at the 40th week of pregnancy. At birth, the child's weight was 4300 g, length – 51 cm, head circumference – 33 cm, chest – 32 cm. On the Apgar scale – 7 points at the first minute and 8 at the fifth. The birth took place in a specialized maternity center near the children's surgical clinic. The mother, a 28-year-old woman, had anemia of the 1st degree during pregnancy, cervical erosion and gestational edema. At the 34th week of gestation, an ultrasound examination revealed an abnormal formation in the sacrum and coccyx. The preliminary diagnosis at birth was sacrococcygeal teratoma. 25 hours after birth, the child was sent to the regional children's hospital. The general condition was stable. During ultrasound, the abdominal organs had normal size and structure, no pathology was detected on the part of the kidneys. Contrast MSCT revealed a massive neoplasm located in the lower back and gluteal regions, with clear boundaries and a heterogeneous structure – the presence of numerous cystic cavities. The tumor dimensions were $48 \times 30 \times 15$ cm. Deformation of the lumbosacral spine was detected without damage to the vertebral bodies. An expanded venous vascular bed up to 3 mm in the coccygeal canal was observed. The tumor was supplied with blood through the left internal iliac artery with signs of active neoangiogenesis and an anatomical anastomosis with the external iliac artery. The tumor pressed on the rectal wall. The abdominal cavity was without free fluid and other pathological changes (Fig. 1).

з явищами активної неангіогенези та анатомічним анастомозом із зовнішньою клубовою артерією. Утворення тиснуло на стінку прямої кишки. Черевна порожнина – без вільної рідини та інших патологічних змін (рис. 1).

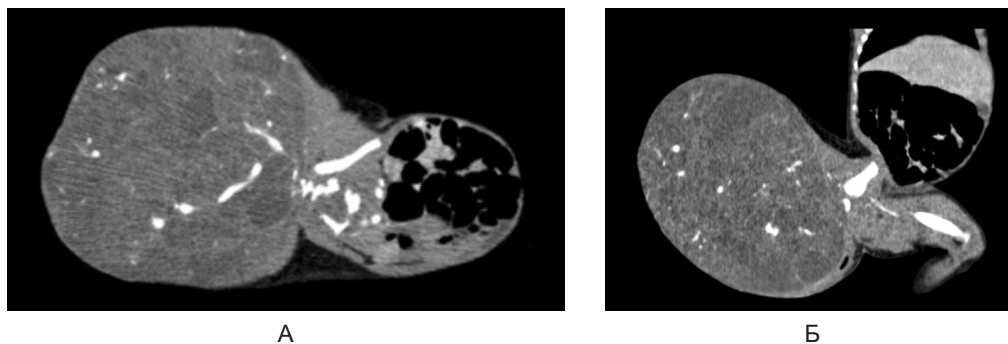


Рис. 1. Хвора А., вік 10 діб. Контрастна МСКТ: А – горизонтальна проекція, Б – вертикальна проекція
Fig. 1. Patient A., age 10 days. Contrast MSCT: A – horizontal projection, B – vertical projection

Хірургічне втручання проведено у віці 12 днів, після стабілізації вітальних показників. У ході операції повністю видалено пухлинне утворення та виконано пластику крижово-куприкової зв'язки. Маса видаленої пухлини склала 1600 г (рис. 2).

Surgical intervention was performed at the age of 12 days, after stabilization of vital signs. During the operation, the tumor was completely removed and the sacrococcygeal ligament was plasty. The mass of the removed tumor was 1600 g (Fig. 2).



Рис. 2. Хвора А., вік 12 днів. Д-з: крижово-куприкова тератома: А – до оперативного втручання; Б – післяопераційна рана зашита окремими вузловими швами із дренажуванням м'яких тканин
Fig. 2. Patient A., age 12 days. D-z: sacrococcygeal teratoma: A – before surgery; B – postoperative wound sutured with separate knotted sutures with soft tissue drainage

За результатами гістологічного дослідження встановлено діагноз незрілої тератоми.

Наведений вище клінічний випадок яскраво демонструє, що своєчасна пренатальна діагностика, мультидисциплінарний підхід та раннє хірургічне втручання можуть забезпечити позитивний прогноз навіть у випадках складних та об'ємних вроджених новоутворень, таких як крижово-куприкова тератома зі змішаною локалізацією. Цей приклад також підкреслює важливість використання сучасних методів візуалізації для точної оцінки структури й судинного живлення пухлини, ретельного планування оперативної тактики.

Based on the results of histological examination, a diagnosis of immature teratoma was established.

The above clinical case clearly demonstrates that timely prenatal diagnosis, a multidisciplinary approach, and early surgical intervention can provide a positive prognosis even in cases of complex and bulky congenital neoplasms, such as sacrococcygeal teratoma with mixed localization. This example also emphasizes the importance of using modern imaging methods for accurate assessment of the structure and vascular supply of the tumor, and careful planning of surgical tactics.

ОБГОВОРЕННЯ

Анатомо-фізіологічні та ембріологічні аспекти, етіологія, фактори ризику та вікові особливості крижово-куприкових тератом у дітей

Крижово-куприкова ділянка є нижнім полюсом тулуба, анатомічно сформованим крижовим і куприковим відділами хребта, які у новонароджених складаються з незрощених сегментів і характеризуються високим ступенем пластичності. Саме в цій ділянці в процесі ембріонального розвитку розташовується первинний вузол – примітивна смужка (primitive streak), що бере участь у формуванні трьох зародкових листків: ектодерми, мезодерми та ентодерми. У нормі примітивна смужка зникає до 4–5-го тижня гестації, однак у разі порушення її редукції залишки ембріональних клітин можуть персистувати та згодом трансформуватися у пухлинні структури. Цей механізм вважається ключовим у патогенезі крижово-куприкових тератом, які за своєю структурою часто містять елементи всіх трьох зародкових листків: епітеліальні включення, нервову тканину, м'язи, судини, жирову тканину, хрящі, кістку, волосся або навіть зуби. Пухлина може розташовуватися поза межами тіла або поширюватися у тазову чи спинномозкову порожнину, що зумовлює широкий спектр клінічних проявів [6, 7].

З позиції фізіології плода, ріст пухлини в цій ділянці порушує нормальну будову малого таза, впливає на формування сечового міхура, прямої кишки, статевих органів, судин і нервових структур. Великі або судинно насичені тератоми, виявлені на середньому терміні вагітності, можуть викликати гідропс плода, серцеву декомпенсацію та надлишкове накопичення навколоплідних вод. Патологічно такі зміни зумовлені підвищеним метаболічним навантаженням, розвитком анемії та гіповолемії, що істотно підвищує ризик внутрішньоутробної або перинатальної загибелі. Ускладнення також можуть виникати внаслідок порушення венозного відтоку та здавлення органів таза, що надалі проявляється у вигляді порушень сечовипускання та дефекації [8].

Щодо етіології, крижово-куприкові тератоми належать до ембріональних пухлин, і дотепер не існує єдиної загальноприйнятої теорії їхнього походження. Серед ймовірних чинників розвитку розглядають порушення міграції герміногенних клітин, збереження залишків примітивної смужки та недиференційованих клітин у каудальній частині ембріона. Також досліджується роль генетичних і епігенетичних змін, включаючи мутації або порушення регуляції експресії генів, що контролюють раннє ембріональне диференціювання. У поодиноких випадках описано асоціацію з синдромальними формами, хоча переважна більшість випадків є спорадичними. Хромосомні аномалії трапляються рідко, проте іноді крижово-куприкові тератоми поєднуються з іншими вадами розвитку – спинномозковими грижами, менінгоцеле або агенезією крижового відділу [9].

До факторів ризику належать жіноча стать, перша вагітність, старший репродуктивний вік матері, багатоводдя, сімейна історія новоутворень, а також особливості ембріогенезу, що сприяють збереженню

DISCUSSION

Anatomical and physiological aspects, etiology, risk factors and age-related characteristics of sacrococcygeal teratomas in children

The sacrococcygeal region is the lower pole of the trunk, anatomically formed by the sacral and coccygeal spine, which in newborns consist of unfused segments and are characterized by a high degree of plasticity. It is in this area that the primary node is located during embryonic development – the primitive streak, which participates in the formation of three germ layers: ectoderm, mesoderm and endoderm. Normally, the primitive streak disappears by 4–5 weeks of gestation, however, in case of a violation of its reduction, the remains of embryonic cells can persist and subsequently transform into tumor structures. This mechanism is considered key in the pathogenesis of sacrococcygeal teratomas, which in their structure often contain elements of all three germ layers: epithelial inclusions, nervous tissue, muscles, vessels, adipose tissue, cartilage, bone, hair or even teeth. The tumor can be located outside the body or spread into the pelvic or spinal cavity, which causes a wide range of clinical manifestations [6, 7].

From the point of view of fetal physiology, tumor growth in this area disrupts the normal structure of the small pelvis, affects the formation of the urinary bladder, rectum, genitals, blood vessels and nervous structures. Large or vascularly saturated teratomas detected in the middle term of pregnancy can cause fetal hydrops, cardiac decompensation and excessive accumulation of amniotic fluid. Pathophysiologically, such changes are due to increased metabolic load, the development of anemia and hypovolemia, which significantly increases the risk of intrauterine or perinatal death. Complications can also arise due to impaired venous outflow and compression of the pelvic organs, which is further manifested in the form of impaired urination and defecation [8].

Regarding etiology, sacrococcygeal teratomas belong to embryonal tumors, and to date there is no single generally accepted theory of their origin. Among the probable factors of development, impaired migration of germinogenic cells, preservation of remnants of the primitive streak and undifferentiated cells in the caudal part of the embryo are considered. The role of genetic and epigenetic changes, including mutations or dysregulation of the expression of genes that control early embryonic differentiation, is also being studied. In isolated cases, an association with syndromic forms has been described, although the vast majority of cases are sporadic. Chromosomal abnormalities are rare, but sometimes sacrococcygeal teratomas are combined with other developmental defects – spinal hernias, meningocele or agenesis of the sacral region [9].

Risk factors include female gender, first pregnancy, older reproductive age of the mother, polyhydramnios, family history of neoplasms, as well as features of embryogenesis that contribute to the preservation of residual cells in the caudal end of the embryo. In the age-related incidence structure, two critical groups are distinguished: the first is newborns, in whom the tumor is diagnosed in utero or immediately after birth, the second

залишкових клітин у каудальному кінці ембріона. У структурі вікової захворюваності виділяють дві критичні групи: першу становлять новонароджені, у яких пухлина діагностується внутрішньоутробно або одразу після народження, другу – діти віком понад один рік, у яких фіксуються пізно виявлені або рецидивні форми. У деяких випадках пухлина залишається непомітною до шкільного або навіть підліткового віку, особливо при її внутрішньому або інтра-тазовому розташуванні (тип IV за класифікацією Altman), що ускладнює її виявлення та диференційну діагностику [10]. У таких пацієнтів тератома може імітувати інші стани – хронічний закреп, енурез, дизуричні розлади або симптоми неврогенного сечового міхура.

Таким чином, анатомічні, ембріологічні та патофізіологічні особливості крижово-куприкової ділянки безпосередньо впливають на своєчасність діагностики, перебіг захворювання, вибір лікувальної тактики та тривалість спостереження. Комплексне розуміння етіопатогенезу, чинників ризику та вікових характеристик є ключовим для формування ефективної системи медичного супроводу таких дітей із залученням мультидисциплінарних команд – від перинатального періоду до завершення пубертату [12].

Патогенез та механізми виникнення

Патогенез крижово-куприкових тератом базується на складному комплексі порушень раннього ембріонального розвитку, зокрема на аномальній персистенції залишків примітивної смужки, яка в нормі зникає до 4–5-го тижня гестації. Примітивна смужка є ключовим ембріональним утворенням, що бере участь у формуванні осової мезодерми та забезпечує диференціацію клітин, які згодом стають компонентами тканин різного походження – ектодермального, мезодермального та ендодермального. У випадках, коли редукція примітивної смужки є неповною або затриманою, можлива персистенція плюрипотентних герміногенних клітин у каудальній частині ембріона, зокрема у ділянці куприка. Ці клітини зберігають здатність до неконтрольованої проліферації та трофобластоподібної диференціації, що зумовлює розвиток тератоматозного компонента [9, 13]. Саме цей феномен вважається центральною ланкою патогенезу крижово-куприкових тератом і пояснює політканинний склад пухлин – наявність у них епідермальних, ендодермальних і мезодермальних елементів.

Сучасні дослідження підтверджують, що у більшості випадків пухлина розвивається з клітин, що мають ембріональне походження, і здатні формувати тканини з різним ступенем зрілості. Саме ступінь диференціювання клітин у складі пухлини визначає її морфологічний тип – зрілий, незрілий або злоякісний. У клінічній практиці тератоми, сформовані переважно з добре організованих тканин (наприклад, шкіри, жирової тканини, хряща, нервових волокон або навіть зубів), мають доброякісний перебіг [14]. У той час як пухлини з ділянками незрілої ембріональної нейроектодерми або ембріонального мезенхіму можуть виявляти високий проліферативний потенціал, що збільшує ризик малигізації [2, 15, 16].

Додатковим чинником, який погіршує перебіг, є васкуляризація пухлини: багатокровопостачані

is children over one year of age, in whom late-onset or recurrent forms are recorded. In some cases, the tumor remains unnoticed until school age or even adolescence, especially with its internal or intra-abdominal location (type IV according to the Altman classification), which complicates its detection and differential diagnosis [10]. In such patients, teratoma can mimic other conditions – chronic constipation, enuresis, dysuric disorders or symptoms of a neurogenic bladder.

Thus, the anatomical, embryological and pathophysiological features of the sacrococcygeal region directly affect the timeliness of diagnosis, the course of the disease, the choice of treatment tactics and the duration of observation. A comprehensive understanding of etiopathogenesis, risk factors and age characteristics is key to forming an effective system of medical support for such children with the involvement of multidisciplinary teams – from the perinatal period to the end of puberty [12].

Pathogenesis and mechanisms of occurrence

The pathogenesis of sacrococcygeal teratomas is based on a complex set of disorders of early embryonic development, in particular on the abnormal persistence of the remnants of the primitive streak, which normally disappears by 4–5 weeks of gestation. The primitive streak is a key embryonic formation that participates in the formation of the axial mesoderm and ensures the differentiation of cells that subsequently become components of tissues of various origins – ectodermal, mesodermal and endodermal. In cases where the reduction of the primitive streak is incomplete or delayed, the persistence of pluripotent germinogenic cells in the caudal part of the embryo, in particular in the coccyx region, is possible. These cells retain the ability to uncontrolled proliferation and trophoblast-like differentiation, which determines the development of the teratomatous component [9, 13]. It is this phenomenon that is considered the central link in the pathogenesis of sacrococcygeal teratomas and explains the polytissue composition of tumors – the presence of epidermal, endodermal, and mesodermal elements in them.

Modern studies confirm that in most cases the tumor develops from cells of embryonic origin, and is capable of forming tissues with different degrees of maturity. It is the degree of differentiation of cells in the composition of the tumor that determines its morphological type – mature, immature or malignant. In clinical practice, teratomas formed mainly from well-organized tissues (for example, skin, adipose tissue, cartilage, nerve fibers or even teeth) have a benign course [14]. While tumors with areas of immature embryonic neuroectoderm or embryonic mesenchyme may exhibit high proliferative potential, which increases the risk of malignancy [2, 15, 16].

An additional factor that worsens the course is tumor vascularization: multi-vascular teratomas cause fetal hyperperfusion, hypoxia, development of hydrops and heart failure, which, in turn, increases perinatal mortality [17].

тератоми спричиняють гіперперфузію плода, гіпоксію, розвиток гідропсу та серцевої недостатності, що, в свою чергу, підвищує перинатальну смертність [17].

Також відомо, що пухлина може мати різне розташування: екзофітне, тобто зовнішнє – поза тілом, або ендофітне – з поширенням у порожнину таза, хребтовий канал чи навіть на рівень органів черевної порожнини. Це значно ускладнює діагностику та підвищує ризик ушкодження критичних структур під час оперативного втручання [18]. Крім того, інтраспінальне або інтратазове розташування асоціюється з високою частотою неврологічних і уродинамічних ускладнень у післяопераційному періоді.

Певну роль у патогенезі відіграють також генетичні й епігенетичні порушення, які ще не повністю ідентифіковані, але ймовірно впливають на контроль проліферації клітин залишкової примітивної смужки [19].

Класифікація крижово-куприкових тератом

Сучасна клінічна класифікація крижово-куприкових тератом базується на поєднанні анатомо-топографічного, морфологічного та прогностичного підходів. Найбільш широко визнаною у світовій практиці є класифікація Altman, запропонована Американською академією педіатричної хірургії, яка поділяє пухлини на чотири типи залежно від їх локалізації та ступеня поширення [1, 6, 20]. Тип I включає переважно зовнішньо розташовані пухлини з мінімальним або відсутнім тазовим компонентом. Тип II характеризується наявністю значного внутрішньотазового компонента поряд із зовнішнім, що вимагає більш складної хірургічної тактики. Тип III передбачає наявність внутрішньотазової пухлини з мінімальним зовнішнім компонентом, що часто супроводжується компресією тазових органів. Тип IV охоплює повністю внутрішні, ретроректальні новоутворення без видимого зовнішнього компонента, які найскладніше діагностуються й оперуються, часто асоціюються з пізнім виявленням і високим ризиком рецидивів [1] (рис. 3).

It is also known that the tumor can have different locations: exophytic, that is, external – outside the body, or endophytic – with spread into the pelvic cavity, spinal canal or even to the level of the abdominal organs. This significantly complicates the diagnosis and increases the risk of damage to critical structures during surgery [18]. In addition, intraspinal or intrapelvic location is associated with a high incidence of neurological and urodynamic complications in the postoperative period.

Genetic and epigenetic disorders also play a role in pathogenesis, which are not yet fully identified, but probably affect the control of proliferation of cells of the residual primitive streak [19].

Classification of sacrococcygeal teratomas

The modern clinical classification of sacrococcygeal teratomas is based on a combination of anatomical-topographic, morphological and prognostic approaches. The most widely accepted in world practice is the Altman classification proposed by the American Academy of Pediatric Surgery, which divides tumors into four types depending on their localization and extent of spread [1, 6, 20]. Type I includes mainly externally located tumors with minimal or no pelvic component. Type II is characterized by the presence of a significant intrapelvic component along with the external one, which requires more complex surgical tactics. Type III involves the presence of an intrapelvic tumor with a minimal external component, which is often accompanied by compression of the pelvic organs. Type IV includes completely internal, retrorectal neoplasms without a visible external component, which are the most difficult to diagnose and operate on, often associated with late detection and a high risk of recurrence [1] (Fig. 3).

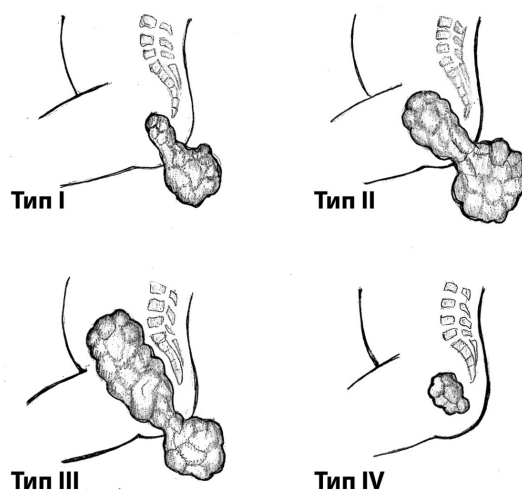


Рис. 3. Класифікація Altman відповідно до анатомічної конфігурації крижово-куприкових тератом: Тип I – домінуючий зовнішній та малий внутрішній компоненти; Тип II – гантелеподібна пухлина із однаковими за розміром зовнішнім. Тип III – домінуючий внутрішній та малий зовнішній компоненти; Тип IV – повністю внутрішній компонент, відсутній зовнішній

Fig. 3. Altman classification according to the anatomical configuration of sacrococcygeal teratomas: Type I – dominant external and small internal components; Type II – dumbbell-shaped tumor with equal-sized external. Type III – dominant internal and small external components; Type IV – completely internal component, no external one

Крім топографічної, важливим є морфологічний поділ пухлин за ступенем диференціювання тканинного компонента. Відповідно до гістологічної класифікації, розрізняють зрілі (доброякісні), незрілі (з потенціалом до малігнізації) та злоякісні тератоми. Зрілі пухлини складаються з добре диференційованих тканин, таких як шкіра, жирова тканина, нервова тканина, кістка або хрящ, і мають сприятливий прогноз. Незрілі містять елементи ембріонального нейроектодермального типу, які визначаються за шкалою зрілості, що включає градацію від G1 до G3. Злоякісні тератоми характеризуються наявністю компонентів ембріональної карциноми, ендодермального синусного пухлинного епітелію або хоріокарциноми та мають високий рівень проліферативної активності [2, 3].

У клінічній практиці набуває значення також функціонально-прогностична класифікація, що базується на застосуванні предикторних коефіцієнтів, зокрема відношення об'єму пухлини до маси тіла плода, та співвідношення довжини пухлини до довжини тулуба. Значення вище 2,7 вважається предиктором ускладненого неонатального перебігу, а показник понад 27,4 пов'язаний із підвищеним ризиком летальності та хірургічних труднощів. Співвідношення довжини пухлини до зросту дитини понад 28,2 свідчить про вірогідність необхідності ургентного кесаревого розтину або оперативного втручання в перші години життя [21]. У поєднанні з гістологічною структурою і типом за Altman ці параметри дозволяють формувати стратифіковані групи ризику, оптимізуючи клінічну тактику, включно з термінами втручання, обсягом резекції та тривалістю динамічного нагляду.

Клінічна картина

крижово-куприкових тератом у дітей

Клінічні прояви крижово-куприкових тератом є надзвичайно варіабельними і визначаються низкою факторів, серед яких найважливішими є розмір пухлини, її анатомічне розташування, морфологічна будова, ступінь васкуляризації, а також час виявлення новоутворення – пренатальний, перинатальний або постнатальний період. Пренатально пухлина часто виявляється під час планових ультразвукових скринінгів, зазвичай у другому триместрі вагітності, у вигляді об'ємного утворення в каудальній ділянці плода з неоднорідною ехоструктурою [22]. У випадках високої васкуляризації та великого об'єму пухлини можливий розвиток серцевої недостатності плода, що супроводжується кардіомегалією, гідропсом, асцитом і полігідрамніоном [23]. Ці ускладнення пояснюються високим серцевим викидом, спричиненим шунтуванням крові через судини пухлини, а також порушеннями гемодинаміки, що підвищує перинатальну смертність і негативно впливає на подальший прогноз [19]. Пренатальна клінічна картина може також включати ознаки внутрішньоутробної кровотечі, анемії, дисемінованого внутрішньосудинного згортального процесу, які потребують інтенсивного моніторингу вагітності та своєчасного планування пологів [9].

Під час пологів крижово-куприкова тератома зазвичай виявляється як помітне м'яке або напівтверде утворення в ділянці куприка, яке може бути значних розмірів і створювати механічні перешкоди

In addition to topographic, the morphological division of tumors according to the degree of differentiation of the tissue component is important. According to the histological classification, mature (benign), immature (with the potential for malignancy) and malignant teratomas are distinguished. Mature tumors consist of well-differentiated tissues, such as skin, adipose tissue, nervous tissue, bone or cartilage, and have a favorable prognosis. Immature ones contain elements of the embryonic neuroectodermal type, which are determined by the maturity scale, which includes a gradation from G1 to G3. Malignant teratomas are characterized by the presence of components of embryonal carcinoma, endodermal sinus tumor epithelium or choriocarcinoma and have a high level of proliferative activity [2, 3].

In clinical practice, functional-prognostic classification is also gaining importance, based on the use of predictor coefficients, in particular the ratio of tumor volume to fetal body weight and the ratio of tumor length to trunk length. A value above 2.7 is considered a predictor of a complicated neonatal course, and an indicator above 27.4 is associated with an increased risk of mortality and surgical difficulties. The ratio of tumor length to the child's height above 28.2 indicates the likelihood of the need for urgent cesarean section or surgical intervention in the first hours of life [21]. In combination with the histological structure and Altman type, these parameters allow the formation of stratified risk groups, optimizing clinical tactics, including the timing of intervention, the volume of resection and the duration of dynamic surveillance.

Clinical picture

of sacrococcygeal teratomas in children

The clinical manifestations of sacrococcygeal teratomas are extremely variable and are determined by a number of factors, the most important of which are the size of the tumor, its anatomical location, morphological structure, degree of vascularization, and the time of detection of the neoplasm – prenatal, perinatal or postnatal period. Prenatally, the tumor is often detected during routine ultrasound screenings, usually in the second trimester of pregnancy, as a volumetric formation in the caudal region of the fetus with a heterogeneous echostructure [22]. In cases of high vascularization and large tumor volume, fetal heart failure may develop, accompanied by cardiomegaly, hydrops, ascites and polyhydramnios [23]. These complications are explained by high cardiac output caused by blood shunting through the tumor vessels, as well as hemodynamic disorders, which increases perinatal mortality and negatively affects the further prognosis [19]. The prenatal clinical picture may also include signs of intrauterine bleeding, anemia, disseminated intravascular coagulation, which require intensive pregnancy monitoring and timely delivery planning [9].

During labor, sacrococcygeal teratoma usually presents as a prominent soft or semisolid mass in the coccyx region, which may be large and may obstruct the fetus through the birth canal. This often leads to complications such as tumor rupture, massive hemorrhage, intrauterine asphyxia, and the risk of infection. Aspiration syndrome may occur in the newborn due to aspiration of blood or necrotic material into

для проходження плода через родові шляхи. Це часто призводить до ускладнень, таких як розрив пухлини, масивна кровотеча, внутрішньоутробна асфіксія, а також ризику інфікування. Можливе виникнення аспіраційного синдрому у новонародженого через попадання крові чи некротичних мас у дихальні шляхи. У деяких випадках пухлина ускладнює природне розродження настільки, що клініцисти змушені вдаватися до екстреного кесаревого розтину. Під час пологів ураження великої пухлини може спричинити ушкодження м'яких тканин, нервових структур або внутрішніх органів [9, 24, 25].

Постнатальна клінічна картина характеризується як локальними, так і системними проявами. Найчастіше дитина має видиме утворення в каудальній ділянці, яке може варіювати від невеликої конусоподібної пухлини до гігантської маси, що деформує таз і нижню частину тулуба. Шкіра над пухлиною часто виявляється атрофічною, з виразками або некрозами, що є потенційними воротами інфекції. У випадках внутрішньотазового розташування, що характерно для типів III та IV за класифікацією Altman, клінічні прояви пов'язані з компресією сечового міхура, сечоводів та прямої кишки, що веде до затримки сечі, гідронефрозу, частих інфекцій сечовивідних шляхів, закрепів і порушення контролю дефекації [14]. Часто у дітей спостерігаються неврологічні порушення у вигляді гіпотрофії м'язів нижніх кінцівок, зниження рефлексів, порушення чутливості, що пов'язано з компресією або інвазією спинного мозку та нервових корінців пухлиною. Системні симптоми включають інтоксикаційний синдром, астеновегетативний синдром, які проявляються загальною слабкістю, зниженням апетиту, анемією, підвищенням температури тіла, особливо при незрілих або малігнізованих формах пухлини. Рецидиви після операції спостерігаються у 6–50 % випадків, що підкреслює необхідність тривалого динамічного спостереження. Пухлина може бути асоційована із підвищенням рівня онкомаркерів, зокрема альфа-фетопротеїну, що має важливе діагностичне та прогностичне значення [2, 15].

Діагностика крижово-куприкових тератом у дітей

Діагностика крижово-куприкових тератом у дітей передбачає комплексний і багатоетапний підхід, який включає лабораторні, пренатальні та постнатальні інструментальні методи обстеження. Це дозволяє своєчасно та максимально точно встановити діагноз, визначити обсяг пухлини, її морфологічну будову, вплив на прилеглі органи та структури, а також оптимально спланувати лікувальну тактику.

Лабораторна діагностика у пацієнтів із підозрою на крижово-куприкову тератому базується на визначенні рівня онкомаркерів, перш за все альфа-фетопротеїну (АФП). У новонароджених рівень АФП фізіологічно підвищений: середні значення варіюють від 20 000 до 100 000 нг/мл у перші дні життя, після чого поступово знижуються до референтних норм приблизно 5–10 нг/мл до 12 місяців. Показник АФП понад 100 000 нг/мл, особливо якщо він не знижується протягом перших місяців життя, свідчить про наявність незрілої або злоякісної тератоми з високим ризиком

the respiratory tract. In some cases, the tumor complicates natural delivery to such an extent that clinicians are forced to perform an emergency cesarean section. During labor, a large tumor may cause damage to soft tissues, nervous structures, or internal organs [9, 24, 25].

The postnatal clinical picture is characterized by both local and systemic manifestations. Most often, the child has a visible mass in the caudal region, which can vary from a small cone-shaped tumor to a giant mass deforming the pelvis and lower trunk. The skin over the tumor is often atrophic, with ulcers or necrosis, which are potential portals of infection. In cases of intrapelvic location, which is characteristic of types III and IV according to the Altman classification, clinical manifestations are associated with compression of the bladder, ureters and rectum, leading to urinary retention, hydronephrosis, frequent urinary tract infections, constipation and impaired bowel control [14]. Children often have neurological disorders in the form of hypotrophy of the muscles of the lower extremities, decreased reflexes, impaired sensitivity, which is associated with compression or invasion of the spinal cord and nerve roots by the tumor. Systemic symptoms include intoxication syndrome, asthenovegetative syndrome, which are manifested by general weakness, decreased appetite, anemia, increased body temperature, especially in immature or malignant forms of the tumor. Recurrences after surgery are observed in 6-50% of cases, which emphasizes the need for long-term dynamic observation. The tumor may be associated with an increase in the level of tumor markers, in particular alpha-fetoprotein, which has important diagnostic and prognostic value [2, 15].

Diagnosis of sacrococcygeal teratomas in children

Diagnosis of sacrococcygeal teratomas in children involves a comprehensive and multi-stage approach, which includes laboratory, prenatal and postnatal instrumental examination methods. This allows for timely and accurate diagnosis, determination of tumor volume, its morphological structure, impact on adjacent organs and structures, and optimal planning of treatment tactics.

Laboratory diagnostics in patients with suspected sacrococcygeal teratoma is based on determining the level of tumor markers, primarily alpha-fetoprotein (AFP). In newborns, the level of AFP is physiologically elevated: average values vary from 20,000 to 100,000 ng/ml in the first days of life, after which they gradually decrease to the reference values of approximately 5–10 ng/ml by 12 months. An AFP indicator of more than 100,000 ng/ml, especially if it does not decrease during the first months of life, indicates the presence of an immature or malignant teratoma with a high risk of progression. The level of AFP is used as a biomarker to assess the effectiveness

прогресії. Рівень АФП використовується як біомаркер для оцінки ефективності лікування: його зниження після резекції пухлини свідчить про радикальність операції, а повторне підвищення – про можливий рецидив. Також застосовується моніторинг β -хоріонічного гонадотропіну (β -ХГЛ), який може підвищуватися при наявності елементів хоріокарциноми, проте у більшості випадків крижово-куприкових тератом цей показник залишається в межах норми [7, 26].

Окрім онкомаркерів, лабораторне обстеження включає загальний аналіз крові, який може виявити ознаки анемії – гемоглобін нижче 100 г/л, лейкоцитоз вище $12 \times 10^9/\text{л}$ або запальні зміни – підвищений рівень С-реактивного білка понад 10 мг/л, що характерно для некротичних змін у пухлині або вторинних інфекцій. Коагулограма часто демонструє порушення системи згортання, зокрема подовження протромбінового часу понад 15 секунд і підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНО) понад 1,3, що є наслідком дисемінованого внутрішньосудинного згортального процесу, типового для великих васкуляризованих пухлин [20, 23].

Пренатальна діагностика базується на комплексному ультразвуковому обстеженні плода, що дозволяє виявити пухлину у каудальній ділянці з оцінкою розмірів, ехоструктури та васкуляризації за допомогою кольорового доплерівського картування. Визначають такі параметри, як об'єм пухлини та ступінь порушення гемодинаміки плода, які є важливими для прогнозу. Пухлини з розмірами понад 5 см у діаметрі асоціюються з підвищеним ризиком серцевої недостатності плода і гідропсу. Часто використовують параметр відношення об'єму пухлини до маси тіла плода, при значеннях понад 0,3 (30%) що свідчить про високий ризик перинатальних ускладнень. Показник співвідношення довжини пухлини до довжини тулуба плода – більше 0,25 пов'язаний із необхідністю раннього оперативного втручання [6].

Ультразвуковий доплер-аналіз дозволяє оцінити васкуляризацію пухлини; підвищений індекс пікової систолічної швидкості понад 30 см/с і зниження резистентності ($RI < 0,5$) вказують на активний кровотік і високий ризик серцевої перевантаженості плода.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) вважається золотим стандартом пренатальної та постнатальної діагностики. Вона забезпечує високу роздільну здатність, дозволяє чітко визначити межі пухлини, її внутрішню структуру, взаємодію з нервовими структурами, тазовими органами та хребтом, а також наявність внутрішньотазових або інтраспінальних компонентів. Розміри пухлин при крижово-куприкових тератомах коливаються від 2 см до понад 15 см у найбільшому вимірі. Типова локалізація за МРТ – в межах 3–6 см від крижового хребця до куприка, іноді пухлина поширюється інтраспінально на 1–3 сегменти. Оцінюють також ступінь компресії сечовивідних шляхів і прямої кишки, де при наявності стенозу сечоводу діаметр просвіту зменшується до 2–3 мм (норма – 5 мм і більше) [9, 14].

Комп'ютерна томографія (КТ) застосовується рідше через променеве навантаження, але може бути корисною для візуалізації кісткових структур і кальцифікацій у пухлині. Рентгенографія хребта і таза

of treatment: its decrease after tumor resection indicates the radicality of the operation, and a repeated increase indicates a possible relapse. Monitoring of β -chorionic gonadotropin (β -hCG) is also used, which may increase in the presence of choriocarcinoma elements, but in most cases of sacrococcygeal teratomas this indicator remains within normal limits [7, 26].

In addition to tumor markers, laboratory examination includes a complete blood count, which may reveal signs of anemia – hemoglobin below 100 g/l, leukocytosis above $12 \times 10^9/\text{l}$ or inflammatory changes – increased levels of C-reactive protein above 10 mg/l, which is characteristic of necrotic changes in the tumor or secondary infections. Coagulogram often demonstrates coagulation system disorders, in particular, prolongation of prothrombin time above 15 seconds and increase in international normalized ratio (INR) above 1.3, which is a consequence of disseminated intravascular coagulation, typical of large vascularized tumors [20, 23].

Prenatal diagnosis is based on a comprehensive ultrasound examination of the fetus, which allows detecting a tumor in the caudal region with an assessment of the size, echostructure and vascularization using color Doppler mapping. Parameters such as tumor volume and the degree of fetal hemodynamic impairment are determined, which are important for the prognosis. Tumors with dimensions of more than 5 cm in diameter are associated with an increased risk of fetal heart failure and hydrops. The ratio of tumor volume to fetal body weight is often used, with values over 0.3 (30%) indicating a high risk of perinatal complications. The ratio of tumor length to fetal trunk length – more than 0.25 is associated with the need for early surgical intervention [6].

Doppler ultrasound analysis allows assessment of tumor vascularity; an increased peak systolic velocity index of more than 30 cm/s and decreased resistance ($RI < 0.5$) indicate active blood flow and a high risk of fetal cardiac overload.

Magnetic resonance imaging (MRI) is considered the gold standard for prenatal and postnatal diagnosis. It provides high resolution, allows for clear delineation of the tumor boundaries, its internal structure, interaction with nervous structures, pelvic organs, and spine, and the presence of intrapelvic or intraspinal components. Tumor sizes in sacrococcygeal teratomas range from 2 cm to over 15 cm in the largest dimension. Typical localization on MRI is within 3–6 cm from the sacral vertebra to the coccyx, sometimes the tumor extends intraspinally to 1–3 segments. The degree of compression of the urinary tract and rectum is also assessed, where in the presence of ureteral stenosis the lumen diameter decreases to 2–3 mm (normal is 5 mm or more) [9, 14].

Computed tomography (CT) is less commonly used due to radiation exposure, but may be useful for visualizing bony structures and calcifications in the tumor. X-rays of the spine and pelvis allow for assessment of bony structures, especially the coccyx and sacrum, which is important for planning surgical intervention.

During labor, a large tumor often complicates the birth process. Cardiotocography is used to monitor the fetal heart rate, which allows for early detection of signs of hypoxia or heart failure. In case of complications,

дозволяє оцінити стан кісткових структур, особливо куприка і крижового відділу, що важливо для планування хірургічного втручання.

Під час пологів велика пухлина часто ускладнює родовий процес. Кардіотокографія використовується для моніторингу серцевого ритму плода, що дає змогу вчасно виявити ознаки гіпоксії або серцевої недостатності. У випадку ускладнень, таких як розрив пухлини або кровотеча, проводять екстрені реанімаційні заходи новонародженого [25].

Постнатальна діагностика включає клінічний огляд, лабораторні тести та інструментальні методи. Ультразвукове дослідження органів малого таза і черевної порожнини є першим кроком у візуалізації пухлини, дозволяючи оцінити її розміри, структуру, васкуляризацію і вплив на сусідні органи. МРТ залишається найкращим методом оцінки глибини інвазії пухлини, стану хребта, нервових структур і м'яких тканин. При необхідності проводять КТ та рентгенографію [1, 22].

Отже, діагностичний протокол крижово-куприкових тератом у дітей включає лабораторне визначення рівня АФП із урахуванням нормальних вікових показників, пренатальне комплексне ультразвукове дослідження із доплерометрією, магнітно-резонансну томографію як золотий стандарт візуалізації, а також за потреби КТ і рентгенографію. Всі ці методи дозволяють не лише підтвердити діагноз, а й визначити характер, обсяг і ступінь впливу пухлини, що є ключем до успішного лікування і реабілітації дітей [1, 9].

Диференційна діагностика крижово-куприкових тератом у дітей

Диференційна діагностика ККТ є надзвичайно важливою складовою комплексного клінічного підходу, оскільки каудальна ділянка плода і новонародженого може уражатися широким спектром новоутворень і аномалій розвитку, кожна з яких вимагає індивідуального підходу до лікування і має відмінний прогноз. При встановленні діагнозу необхідно враховувати такі основні патологічні стани, як менингоцеле і мієломенінгоцеле, куприковий хондром, фіброма, дуплікація прямої кишки, дермоїдні кісти, гігантська гемангіома, ліпома куприкової ділянки, пухлини нервового гребеня, а також злоякісні пухлини, включно з нейробластомою та рабдіоміосаркомою.

Менингоцеле та мієломенінгоцеле – це вроджені дефекти невральної трубки, що супроводжуються формуванням кістозних утворень у ділянці куприка або крижового відділу, які на відміну від тератоми не містять плюрипотентних ембріональних тканин. Ультразвукове та магнітно-резонансне дослідження дозволяють чітко ідентифікувати структури, що виходять із спинномозкового каналу, відсутність м'якотканинних елементів, характерних для тератоми, і наявність цереброспінальної рідини, що підтверджує діагноз менингоцеле. Крім того, при мієломенінгоцеле виявляються дефекти спинного мозку та нервових корінців, що мають характерні неврологічні прояви, на відміну від переважно доброякісного перебігу тератом [26].

Дермоїдні кісти, що утворюються із залишкових ембріональних тканин, іноді мають подібне розташування і можуть бути диференційовані з тератомою за гістологічною будовою, оскільки містять лише

such as tumor rupture or bleeding, emergency neonatal resuscitation measures are performed [25].

Postnatal diagnosis includes clinical examination, laboratory tests and instrumental methods. Ultrasound examination of the pelvic and abdominal organs is the first step in visualization of the tumor, allowing to assess its size, structure, vascularization and impact on neighboring organs. MRI remains the best method for assessing the depth of tumor invasion, the condition of the spine, nervous structures and soft tissues. If necessary, CT and radiography are performed [1, 22].

Therefore, the diagnostic protocol for sacrococcygeal teratomas in children includes laboratory determination of AFP levels taking into account normal age indicators, prenatal comprehensive ultrasound examination with Doppler, magnetic resonance imaging as the gold standard of visualization, and, if necessary, CT and radiography. All these methods allow not only to confirm the diagnosis, but also to determine the nature, volume and degree of tumor impact, which is the key to successful treatment and rehabilitation of children [1, 9].

Differential diagnosis of sacrococcygeal teratomas in children

Differential diagnosis of CCT is an extremely important component of a comprehensive clinical approach, since the caudal region of the fetus and newborn can be affected by a wide range of neoplasms and developmental anomalies, each of which requires an individual approach to treatment and has an excellent prognosis. When establishing a diagnosis, it is necessary to take into account such basic pathological conditions as meningocele and myelomeningocele, coccygeal chondroma, fibroma, rectal duplication, dermoid cysts, giant hemangioma, coccygeal lipoma, neural crest tumors, and malignant tumors, including neuroblastoma and rhabdomyosarcoma.

Meningocele and myelomeningocele are congenital neural tube defects characterized by the formation of cystic masses in the coccyx or sacrum that, unlike teratoma, do not contain pluripotent embryonic tissue. Ultrasound and magnetic resonance imaging clearly identify structures emerging from the spinal canal, the absence of soft tissue elements characteristic of teratoma, and the presence of cerebrospinal fluid, which confirms the diagnosis of meningocele. In addition, myelomeningocele is characterized by defects of the spinal cord and nerve roots with characteristic neurological manifestations, in contrast to the predominantly benign course of teratoma [26].

Dermoid cysts, which arise from residual embryonic tissue, sometimes have a similar location and can be differentiated from teratoma by histological structure, as they contain only tissues of ectodermal origin, including hair, skin, and sebaceous glands, without other germ layers. Ultrasound and MRI can reveal a homogeneous,

тканини ектодермального походження, зокрема волосся, шкіру та сальні залози, без інших зародкових листків. Ультразвукове дослідження та МРТ дозволяють виявити однорідне, добре відмежоване утворення без складних тканинних компонентів, характерних для тератом.

Гігантські гемангіоми і ліпоми можуть мати масивне розташування в каудальній ділянці і клінічно нагадувати тератому, проте їх кровопостачання, визначене за допомогою доплерографії, має специфічні характеристики: гемангіоми демонструють високий кровотік із помітною судинною мережею, тоді як ліпоми – гіпоехогенні утворення без значної васкуляризації. Гістологічне дослідження є вирішальним для підтвердження діагнозу.

Нейробластома та рабдіоміосаркома є злоякісними пухлинами дитячого віку, які також можуть локалізуватися в каудальній ділянці. Нейробластома зазвичай виникає в паравертебральних ділянках, має агресивний клінічний перебіг, а на візуалізаційних методах виявляється як гетерогенне утворення з наявністю кальцифікацій, що відрізняє її від тератоми. Рабдіоміосаркома характеризується швидким ростом і частим інвазивним поширенням, а також підвищенням специфічних онкомаркерів, відсутніх у тератомах. Для цих пухлин типовими є більш ранні прояви болю, виражені неврологічні дефіцити та загальний інтоксикаційний синдром [25].

Дуплікатура прямої кишки і куприковий хондром зустрічаються рідше і мають чітко відмежовані ознаки при інструментальних дослідженнях, які дозволяють диференціювати їх від тератоми. Особливо важливо виключати наявність анатомічних аномалій таза, що можуть супроводжувати тератому або імітувати її симптоматику.

Таким чином, диференційна діагностика крижово-куприкових тератом вимагає комплексного підходу, що включає клінічний огляд, лабораторне визначення онкомаркерів, а також пренатальні і постнатальні візуалізаційні методи з акцентом на МРТ. Тільки поєднання цих методів дозволяє відрізнити тератому від інших новоутворень і аномалій, що локалізуються в каудальній ділянці, та сформувати адекватний план лікування з урахуванням прогнозу кожного окремого захворювання [21].

Лікування крижово-куприкових тератом у дітей

Лікування крижово-куприкових тератом у дітей є комплексним і вимагає ретельного мультидисциплінарного підходу, який охоплює премедикацію, консервативну терапію у певних випадках, радикальне хірургічне втручання із детальним попереднім плануванням, а також подальший післяопераційний нагляд із регулярним контролем онкомаркерів і інструментальною діагностикою. Ефективність лікування залежить від правильного підбору тактики, що визначається розмірами пухлини, її гістологічним типом, наявністю інтраспінальних або інтрапелвічних компонентів, віком дитини та станом її здоров'я [5, 12].

Премедикація є необхідним етапом перед операцією, спрямованим на стабілізацію функціонального стану пацієнта і мінімізацію операційних ризиків. Вона починається з комплексного клінічного обстеження, що включає оцінку гемодинаміки, дихальної функції,

well-demarcated mass without the complex tissue components characteristic of teratomas.

Giant hemangiomas and lipomas may be massive in the caudal region and clinically resemble teratoma, but their blood supply, determined by Doppler, has specific characteristics: hemangiomas demonstrate high blood flow with a prominent vascular network, while lipomas are hypoechoic masses without significant vascularization. Histological examination is crucial to confirm the diagnosis.

Neuroblastoma and rhabdomyosarcoma are malignant tumors of childhood that can also be localized in the caudal region. Neuroblastoma usually arises in the paravertebral areas, has an aggressive clinical course, and on imaging methods appears as a heterogeneous mass with the presence of calcifications, which distinguishes it from teratoma. Rhabdomyosarcoma is characterized by rapid growth and frequent invasive spread, as well as an increase in specific tumor markers that are absent in teratomas. These tumors are typical for earlier manifestations of pain, pronounced neurological deficits, and a general intoxication syndrome [25].

Rectal duplication and coccygeal chondroma are less common and have distinct features on imaging studies that differentiate them from teratoma. It is especially important to rule out pelvic anatomical abnormalities that may accompany teratoma or mimic its symptoms.

Thus, the differential diagnosis of sacrococcygeal teratomas requires a comprehensive approach that includes clinical examination, laboratory determination of tumor markers, as well as prenatal and postnatal imaging methods with an emphasis on MRI. Only a combination of these methods allows us to distinguish teratoma from other neoplasms and anomalies localized in the caudal region and to form an adequate treatment plan taking into account the prognosis of each individual disease [21].

Treatment of sacrococcygeal teratomas in children

Treatment of sacrococcygeal teratomas in children is complex and requires a careful multidisciplinary approach, which includes premedication, conservative therapy in certain cases, radical surgery with detailed preliminary planning, as well as further postoperative surveillance with regular monitoring of tumor markers and instrumental diagnostics. The effectiveness of treatment depends on the correct selection of tactics, which is determined by the size of the tumor, its histological type, the presence of intraspinal or intrapelvic components, the child's age and health status [5, 12].

Premedication is a necessary step before surgery, aimed at stabilizing the patient's functional status and minimizing surgical risks. It begins with a comprehensive clinical examination, including assessment of hemodynamics, respiratory function, hemoglobin level, and blood coagulation system parameters.

рівня гемоглобіну та показників системи згортання крові. Важливо коригувати анемію, підтримуючи гемоглобін на рівні 100–120 г/л, щоб забезпечити достатній кисневий транспорт і уникнути післяопераційних ускладнень [7]. Особливу увагу приділяють стабілізації серцевої функції у дітей із значною васкуляризацією пухлини, що може призводити до серцевої недостатності. Для цього призначають діуретики, зокрема фуросемід у дозах 1–2 мг/кг/добу, інотропні препарати, такі як добутамін, якщо це необхідно, а також засоби, що покращують мікроциркуляцію [6, 13]. При наявності ознак інфекції проводять емпіричну антибіотикотерапію з використанням цефалоспоринов третього покоління або карбапенемів, з наступною корекцією за результатами бактеріологічного дослідження. Порушення коагуляції усувають шляхом переливання свіжозамороженої плазми, тромбоцитів або концентрату факторів згортання крові.

Консервативне лікування може бути застосоване у дітей із пухлинами малого розміру, що не перевищують 3 см у максимальному діаметрі, і гістологічним висновком, що свідчить про зрілу доброякісну тератому, а також відсутністю клінічних проявів компресії органів малого таза. В таких випадках діти знаходяться під суворим динамічним спостереженням, що включає регулярне ультразвукове обстеження та лабораторний контроль рівня альфа-фетопротеїну кожні один-два місяці. Зафіксоване зростання пухлини або поява симптомів компресії є показанням до оперативного лікування. Застосування консервативного підходу обмежене, оскільки більшість крижово-куприкових тератом вимагають хірургічного видалення через ризик злоякісного переродження, швидкого росту та ускладнень [16, 17].

Хірургічне лікування є ключовим етапом у лікуванні крижово-куприкових тератом у дітей. Воно спрямоване на повне радикальне видалення пухлини із максимальною консервацією функцій нервової системи і тазових органів [18, 21, 23]. Вибір операційної методики базується на класифікації Altman, яка розподіляє пухлини на чотири типи залежно від співвідношення їх позатазової і внутрішньотазової частин. При типах I і II переважає зовнішня частина пухлини, що дозволяє застосувати одномоментний каудальний доступ. Під час операції дитину укладають у положення на животі або на боці з піднятим тазом для покращення доступу до ділянки куприка і нижніх крижових хребців. Проводять горизонтальний або радіальний розріз шкіри довжиною від шести до десяти сантиметрів залежно від розмірів пухлини [1]. Після послідовного розшарування шкіри, підшкірної клітковини та фасції відбувається мобілізація пухлини з ретельним відокремленням від навколишніх тканин, особливо в місцях, де пухлина щільно прилягає до нервових пучків і судин. Куприк обов'язково резектується у межах здорової тканини, що суттєво знижує ймовірність рецидиву. Гемостаз досягається за допомогою коагуляції, лігування судин та при необхідності – трансфузії крові. По завершенню видалення пухлини рана ушивається пошарово, із встановленням дренажу для профілактики скупчення рідини і крові [2].

It is important to correct anemia by maintaining hemoglobin at 100–120 g/l to ensure adequate oxygen transport and avoid postoperative complications [7]. Special attention is paid to stabilizing cardiac function in children with significant tumor vascularization, which can lead to heart failure. For this, diuretics are prescribed, in particular furosemide at doses of 1–2 mg/kg/day, inotropic drugs such as dobutamine, if necessary, and agents that improve microcirculation [6, 13]. If there are signs of infection, empirical antibiotic therapy is carried out using third-generation cephalosporins or carbapenems, with subsequent correction based on the results of bacteriological examination. Coagulation disorders are eliminated by transfusion of fresh frozen plasma, platelets, or coagulation factor concentrate.

Conservative treatment can be used in children with small tumors, not exceeding 3 cm in maximum diameter, and a histological conclusion indicating a mature benign teratoma, as well as the absence of clinical manifestations of pelvic compression. In such cases, children are under strict dynamic observation, which includes regular ultrasound examination and laboratory control of the level of alpha-fetoprotein every one to two months. Recorded tumor growth or the appearance of symptoms of compression is an indication for surgical treatment. The use of a conservative approach is limited, since most sacrococcygeal teratomas require surgical removal due to the risk of malignant degeneration, rapid growth and complications [16, 17].

Surgical treatment is a key stage in the treatment of sacrococcygeal teratomas in children. It is aimed at complete radical removal of the tumor with maximum preservation of the functions of the nervous system and pelvic organs [18, 21, 23]. The choice of surgical technique is based on the Altman classification, which divides tumors into four types depending on the ratio of their extrapelvic and intrapelvic parts. In types I and II, the external part of the tumor predominates, which allows for a single-stage caudal approach. During surgery, the child is placed in a prone or lateral position with the pelvis elevated to improve access to the coccyx and lower sacral vertebrae. A horizontal or radial skin incision is made, ranging from six to ten centimeters in length, depending on the size of the tumor [1]. After successive delamination of the skin, subcutaneous tissue and fascia, the tumor is mobilized with careful separation from the surrounding tissues, especially in places where the tumor is tightly adjacent to nerve bundles and vessels. The coccyx is necessarily resected within healthy tissue, which significantly reduces the likelihood of recurrence. Hemostasis is achieved by coagulation, ligation of vessels and, if necessary, blood transfusion. After the tumor is removed, the wound is sutured in layers, with drainage installed to prevent fluid and blood accumulation [2].

For types III and IV tumors with a significant intrapelvic component, a combined surgical approach is used. The first stage consists of a laparotomy through a midline lower abdominal incision, which allows mobilization of the bladder, rectum, vascular bundles and demarcation of the tumor from the pelvic organs. This allows for a clear definition of the resection margins, reduces the risk of injury to surrounding structures and facilitates subsequent tumor removal [4, 5]. The second stage

Для пухлин типів III і IV, які мають значний внутрішньотазовий компонент, застосовується комбінований хірургічний підхід. Перший етап полягає в лапаротомії через серединний нижній абдомінальний розріз, що дозволяє мобілізувати сечовий міхур, пряму кишку, судинні пучки і розмежувати пухлину з органами таза. Це дає змогу чітко визначити межі резекції, зменшити ризик травмування навколишніх структур та полегшити подальше видалення пухлини [4, 5]. Другий етап – каудальний доступ, за аналогією з операцією для типів I і II, під час якого видаляється зовнішня частина пухлини та куприк. Цей комбінований підхід дає змогу максимально радикально видалити пухлину, але в той же час супроводжується значною інвазивністю та подовженням післяопераційним періодом відновлення [9].

У випадках наявності інтраспінальних або інтрадуральних компонентів пухлини, характерних для типів III і IV, застосовується нейрохірургічний підхід. Пацієнта укладають на живіт, під загальним наркозом виконують ламінектомію задніх дуг крижового відділу. Після відкриття спинномозкового каналу здійснюють екстирпацію інтрадуральної частини пухлини з максимальною консервацією спинного мозку та нервових корінців, що зменшує ризик післяопераційних неврологічних ускладнень, таких як парези або порушення функції тазових органів [6, 21]. Після завершення нейрохірургічного етапу виконують видалення зовнішньої частини пухлини через каудальний доступ. Цей комбінований нейрохірургічний і дитячо-хірургічний підхід покращує збереження нейрофункції та якість життя пацієнтів [9].

Для деяких випадків із великими пухлинами і високою васкуляризацією перед операцією проводиться попередня ендоваскулярна емболізація судин пухлини. Ця процедура спрямована на зменшення крововтрати під час хірургічного втручання і виконується в спеціалізованих центрах із залученням інтервенційних радіологів. Попередня емболізація судин значно покращує інтраопераційний гемостаз, знижує ризик гемодинамічних ускладнень та необхідність трансфузій крові [8, 26, 27].

Післяопераційне ведення пацієнтів включає інтенсивний моніторинг гемодинаміки та дихальної функції, профілактику інфекційних ускладнень, контроль больового синдрому, підтримку водно-електролітного балансу. Особливу увагу приділяють регулярному визначенню рівня альфа-фетопротеїну кожні три місяці протягом першого року, що дозволяє своєчасно виявляти можливі рецидиви пухлини [23, 24]. Візуалізаційні методи, зокрема магнітно-резонансна томографія та ультразвукове дослідження, проводяться через 3, 6 і 12 місяців після операції, а потім періодично у наступні роки, з урахуванням клінічної ситуації [3]. Рецидиви, як правило, виникають у перші два роки після оперативного лікування, тому саме у цей період рекомендований найбільш ретельний контроль.

Оптимальний термін для проведення хірургічного втручання – перші два місяці життя новонародженого, що пов'язано з кращою регенеративною здатністю тканин і зниженням ризику післяопераційних ускладнень [21]. Такий підхід сприяє покращенню як онкологічних, так і функціональних результатів лікування.

Перевагами одномоментної операції при пухлинах типів I і II є менша травматизація, скорочення часу

іс a caudal approach, similar to the operation for types I and II, during which the outer part of the tumor and the coccyx are removed. This combined approach allows for the most radical removal of the tumor, but at the same time is accompanied by significant invasiveness and a prolonged postoperative recovery period [9].

In cases of intraspinal or intradural tumor components, typical of types III and IV, a neurosurgical approach is used. The patient is placed on the stomach, and a posterior sacral arch laminectomy is performed under general anesthesia. After opening the spinal canal, the intradural portion of the tumor is extirpated with maximum preservation of the spinal cord and nerve roots, which reduces the risk of postoperative neurological complications, such as paresis or pelvic organ dysfunction [6, 21]. After completing the neurosurgical stage, the outer portion of the tumor is removed through the caudal approach. This combined neurosurgical and pediatric surgical approach improves the preservation of neurofunction and the quality of life of patients [9].

For some cases with large tumors and high vascularization, prior endovascular embolization of tumor vessels is performed before surgery. This procedure is aimed at reducing blood loss during surgery and is performed in specialized centers with the involvement of interventional radiologists. Prior vascular embolization significantly improves intraoperative hemostasis, reduces the risk of hemodynamic complications and the need for blood transfusions [8, 26, 27].

Postoperative management of patients includes intensive monitoring of hemodynamics and respiratory function, prevention of infectious complications, pain control, and maintenance of water and electrolyte balance. Particular attention is paid to regular determination of alpha-fetoprotein levels every three months during the first year, which allows for timely detection of possible tumor recurrences [23, 24]. Imaging methods, including magnetic resonance imaging and ultrasound, are performed 3, 6, and 12 months after surgery, and then periodically in subsequent years, taking into account the clinical situation [3]. Recurrences, as a rule, occur in the first two years after surgical treatment, therefore, it is during this period that the most careful monitoring is recommended.

The optimal time for surgical intervention is the first two months of a newborn's life, which is associated with better tissue regenerative capacity and a reduced risk of postoperative complications [21]. This approach contributes to improving both oncological and functional treatment outcomes.

The advantages of single-stage surgery for types I and II tumors are less trauma, shorter anesthesia time, less blood loss, and faster recovery of the child. The combined approach allows for radical removal of tumors with a large intrapelvic component, but is accompanied by greater invasiveness, longer hospital stay, and an increased risk of infectious and functional complications. The neurosurgical stage for intraspinal tumors is critically important for preserving nerve function, but significantly complicates surgical intervention and requires a highly skilled surgical team [6]. Integration of modern technologies, such as intraoperative neuromonitoring, preliminary endovascular embolization, and multidisciplinary planning, increases the effectiveness

наркозу, менша крововтрата і швидше відновлення дитини. Комбінований доступ дає можливість радикального видалення пухлин із великим внутрішньотазовим компонентом, проте супроводжується більшою інвазивністю, тривалішим перебуванням у стаціонарі та підвищеним ризиком інфекційних і функціональних ускладнень. Нейрохірургічний етап при інтраспінальних пухлинах є критично важливим для збереження нервової функції, однак значно ускладнює хірургічне втручання і потребує високої кваліфікації хірургічної бригади [6]. Інтеграція сучасних технологій, таких як інтраопераційний нейромоніторинг, попередня ендovasкулярна емболізація і мультидисциплінарне планування, підвищує ефективність лікування, знижує ризики і покращує довгостроковий прогноз у дітей із крижово-куприковими тератомами [25].

Ускладнення крижово-куприкових тератом у дітей: загальна характеристика, інтраопераційні та післяопераційні ускладнення та їх етіологія

Крижово-куприкові тератоми, попри досягнення сучасної дитячої хірургії та мультидисциплінарного підходу до лікування, залишаються патологією, яка часто супроводжується значним ризиком розвитку ускладнень на різних етапах захворювання та лікування. Загальна кількість ускладнень залежить від розміру пухлини, її гістологічної будови, наявності інтраспінального компонента, а також від часу і якості проведеного лікування [3]. Основними чинниками, що підвищують ризик ускладнень, є пізнє звернення по медичну допомогу, значна васкуляризація пухлини, її великі розміри, поширення на внутрішні структури таза і хребта, а також наявність злоякісної трансформації [2, 12].

Інтраопераційні ускладнення при видаленні крижово-куприкових тератом найчастіше пов'язані з анатомічною складністю регіону, вираженою васкуляризацією пухлини, адгезіями до сусідніх органів і нервових структур [7, 18]. Одним із найбільш серйозних інтраопераційних ускладнень є масивна кровотеча, що може призводити до гемодинамічної нестабільності, необхідності екстреної трансфузії крові і навіть розвитку шоку. Причиною цього є велика кількість судин, які живлять пухлину, а також можливе руйнування великих венозних сплетень у ділянці крижового відділу [19]. Втрата контролю за гемостазом ускладнюється також через складність доступу до глибоких шарів пухлини і недостатню візуалізацію судин під час операції. Крім того, при великих пухлинах часто спостерігається тісна адгезія до нервових корінців і спинного мозку, що створює ризик їх пошкодження під час мобілізації пухлини [13]. Пошкодження нервових структур може призводити до інтраопераційних порушень функцій тазових органів, втрати рухливості кінцівок або розвитку порушень чутливості [6, 19].

Інші інтраопераційні ускладнення включають випадкову травму органів малого таза, таких як сечовий міхур, пряма кишка або великі судини, що веде до додаткових кровотеч, інфекцій та необхідності розширення обсягу оперативного втручання [10, 17]. Ці ускладнення часто виникають через анатомічні особливості та поширення пухлини, а також у зв'язку

of treatment, reduces risks, and improves the long-term prognosis of children with sacrococcygeal teratomas [25].

Complications of sacrococcygeal teratomas in children: general characteristics, intraoperative and postoperative complications and their etiology.

Sacrococcygeal teratomas, despite the achievements of modern pediatric surgery and a multidisciplinary approach to treatment, remain a pathology that is often accompanied by a significant risk of complications at different stages of the disease and treatment. The total number of complications depends on the size of the tumor, its histological structure, the presence of an intraspinal component, as well as the time and quality of the treatment performed [3]. The main factors that increase the risk of complications are late seeking medical care, significant vascularization of the tumor, its large size, spread to the internal structures of the pelvis and spine, and the presence of malignant transformation [2, 12].

Intraoperative complications during the removal of sacrococcygeal teratomas are most often associated with the anatomical complexity of the region, pronounced vascularization of the tumor, adhesions to neighboring organs and nervous structures [7, 18]. One of the most serious intraoperative complications is massive bleeding, which can lead to hemodynamic instability, the need for emergency blood transfusion and even the development of shock. The reason for this is the large number of vessels that feed the tumor, as well as the possible destruction of large venous plexuses in the sacral region [19]. Loss of control over hemostasis is also complicated by the difficulty of access to the deep layers of the tumor and insufficient visualization of the vessels during surgery. In addition, large tumors often have tight adhesion to the nerve roots and spinal cord, which creates a risk of their damage during tumor mobilization [13]. Damage to nerve structures can lead to intraoperative dysfunction of the pelvic organs, loss of limb mobility, or the development of sensory disturbances [6, 19].

Other intraoperative complications include accidental trauma to pelvic organs such as the bladder, rectum, or major vessels, leading to additional bleeding, infection, and the need for surgical resection [10, 17]. These complications often occur due to the anatomical features and extent of the tumor, as well as the limited surgical space in neonates and infants [4, 11].

Postoperative complications are multifactorial and include purulent-septic processes, tumor recurrence,

з обмеженим операційним простором у новонароджених та немовлят [4, 11].

Післяопераційні ускладнення мають мультифакторний характер і включають гнійно-септичні процеси, рецидиви пухлини, порушення загоєння рани, функціональні розлади нервової системи та органів таза [3]. Інфекційні ускладнення виникають через значний обсяг оперативного втручання в ділянці, що схильна до забруднення, а також через тривале встановлення дренажів і катетерів. Післяопераційні ранові інфекції можуть прогресувати до абсцедування, флегмони або сепсису, що значно погіршує прогноз пацієнта і подовжує госпіталізацію [9, 13, 18]. Ризик інфекційного ускладнення підвищується при недостатній премедикації, наявності супутніх імунodefіцітних станів або порушенні правил асептики [15].

Рецидив пухлини є одним із найсерйозніших післяопераційних ускладнень і зустрічається в 10–20% випадків, залежно від гістологічного типу і повноти резекції. Високий ризик рецидиву пов'язаний із неповним видаленням пухлини, відсутністю резекції куприка або інтраспінальним компонентом, що залишився. Незрілі і злоякісні тератоми демонструють більшу схильність до рецидивування, ніж зрілі форми [20, 28, 29]. Клінічно рецидиви можуть проявлятися повторним збільшенням пухлинної маси, больовим синдромом, порушеннями функції тазових органів і змінами лабораторних маркерів.

Порушення загоєння післяопераційної рани, зокрема формування свищів і гриж, пов'язані з великим операційним дефектом, напруженням тканин при ушиванні, а також місцевою інфекцією. Ускладнення у вигляді кіст і рубцевих змін можуть призводити до хронічного болю і порушень рухливості [15, 20].

Функціональні ускладнення, що виникають після операції, мають переважно нейрогенні механізми. Пошкодження нервових структур під час резекції призводить до порушень контролю сечовипускання, дефекації, розвитку парезів або парестезій у нижніх кінцівках, що значно погіршує якість життя пацієнтів [21]. Нейрохірургічний підхід при наявності інтраспінального компонента пухлини спрямований на мінімізацію цих ускладнень, але повністю виключити їх не завжди можливо.

Таким чином, ускладнення крижово-куприкових тератом у дітей є багатфакторними і пов'язані як із природою пухлини та її анатомічним розташуванням, так і з особливостями хірургічного лікування та післяопераційного догляду. Ретельне передопераційне планування, застосування сучасних хірургічних і нейрохірургічних методик, інтраопераційний нейромоніторинг, а також адекватна премедикація і післяопераційне ведення сприяють зниженню частоти і тяжкості ускладнень, покращують функціональні результати і прогноз пацієнтів [19].

Прогноз у дітей із крижово-куприковими тератомами

Прогноз у дітей із крижово-куприковими тератомами є багатфакторним і визначається цілою низкою клініко-морфологічних та хірургічних параметрів, серед яких ключову роль відіграють гістологічний тип пухлини, стадія діагностики, ступінь диференціювання

impaired wound healing, functional disorders of the nervous system and pelvic organs [3]. Infectious complications arise due to a significant volume of surgical intervention in an area prone to contamination, as well as due to prolonged installation of drains and catheters. Postoperative wound infections can progress to abscess formation, phlegmon or sepsis, which significantly worsens the patient's prognosis and prolongs hospitalization [9, 13, 18]. The risk of infectious complications increases with insufficient premedication, the presence of concomitant immunodeficiency states or violation of the rules of asepsis [15].

Tumor recurrence is one of the most serious postoperative complications and occurs in 10–20% of cases, depending on the histological type and completeness of resection. A high risk of recurrence is associated with incomplete tumor removal, lack of coccyx resection, or a residual intraspinal component. Immature and malignant teratomas show a greater tendency to relapse than mature forms [20, 28, 29]. Clinically, recurrences may manifest as a repeated increase in tumor mass, pain, pelvic organ dysfunction, and changes in laboratory markers.

Postoperative wound healing disorders, including fistula and hernia formation, are associated with a large surgical defect, tissue tension during suturing, and local infection. Complications such as cysts and scarring can lead to chronic pain and mobility impairment [15, 20].

Functional complications that occur after surgery have mainly neurogenic mechanisms. Damage to nerve structures during resection leads to impaired control of urination, defecation, the development of paresis or paresthesia in the lower extremities, which significantly worsens the quality of life of patients [21]. The neurosurgical approach in the presence of an intraspinal component of the tumor is aimed at minimizing these complications, but it is not always possible to completely eliminate them.

Thus, complications of sacrococcygeal teratomas in children are multifactorial and are associated with both the nature of the tumor and its anatomical location, as well as with the characteristics of surgical treatment and postoperative care. Careful preoperative planning, the use of modern surgical and neurosurgical techniques, intraoperative neuromonitoring, as well as adequate premedication and postoperative management contribute to reducing the frequency and severity of complications, improving functional outcomes and patient prognosis [19].

Prognosis in children with sacrococcygeal teratomas

The prognosis in children with sacrococcygeal teratomas is multifactorial and is determined by a number of clinical, morphological and surgical parameters, among which the key role is played by the histological type of the tumor, the stage of diagnosis, the degree

клітин, розміри та локалізація новоутворення, інтраопераційні знахідки, вік дитини на момент лікування, повнота резекції та наявність або відсутність злоякісних трансформацій. Найбільш сприятливий прогноз мають зрілі тератоми Altman I–II типу, виявлені у перші тижні або місяці життя дитини та радикально видалені із повною резекцією куприка, без ознак злоякісного переродження. У таких випадках п'ятирічна виживаність перевищує 95–98%, а ризик рецидиву не перевищує 5–10%, за умови дотримання адекватного динамічного нагляду із регулярним моніторингом рівня альфа-фетопротеїну, магнітно-резонансною томографією або ультразвуковим обстеженням.

Водночас у випадках незрілих або злоякісних тератом, особливо із інтратазовим або інтраспінальним компонентом, прогноз є менш сприятливим. Пухлини Altman III–IV типу, які поширюються вглиб таза або мають спинномозкове залучення, часто супроводжуються складностями під час хірургічного лікування, що ускладнює повну резекцію і збільшує ризик залишкової пухлинної маси [28]. У таких клінічних ситуаціях рецидив виникає у 15–25% випадків, а частота метастазування, переважно у легені та печінку, може сягати 10–15%, особливо при виявленні елементів ендодермальної синусової пухлини або незрілих невральних структур [14]. Наявність метастазів істотно знижує довгострокову виживаність, яка при злоякісному перебігу в середньому становить 70–85%, залежно від відповіді на ад'ювантну хіміотерапію та ступеня розповсюдження процесу.

Окрему групу ризику становлять пацієнти, у яких хірургічне втручання проводилося із затримкою після народження, або у тих, у кого операція була неповною з технічних чи анатомічних причин. У таких випадках навіть зріла пухлина може рецидивувати через залишки герміногенних клітин у тканинах куприка або на межі резекції. Ретроспективні дані, зокрема з досліджень, опублікованих у США, Німеччині, Італії та Японії у 1993–2023 роках, свідчать, що відсутність куприкомії підвищує ризик рецидиву більш ніж утричі. Тому повна резекція куприка вважається стандартом хірургічного лікування навіть у випадках доброякісних пухлин [3, 25].

Прогностично несприятливими є також ситуації, у яких виникають тяжкі післяопераційні ускладнення – порушення іннервації тазових органів, стійкі парези нижніх кінцівок, дизуричні розлади, затримка фізичного або нейропсихічного розвитку. У дітей із неврологічними дефіцитами, які виникли внаслідок ушкодження крижових нервових корінців або інтраспінального компонента пухлини, навіть за умов повної резекції можливе збереження інвалідизуючих функціональних наслідків, що значно впливає на якість життя. Водночас своєчасне хірургічне втручання з дотриманням техніки нейрохірургічного етапу та застосуванням інтраопераційного нейромоніторингу дозволяє мінімізувати частоту таких ускладнень [26].

Прогностичними маркерами тяжкого перебігу крижово-куприкових тератом наразі активно вивчаються такі показники, як співвідношення об'єму пухлини до маси тіла новонародженого, що при значеннях вище 0,12 вважається фактором несприятливого прогнозу через високу васкуляризацію

of cell differentiation, the size and localization of the neoplasm, intraoperative findings, the child's age at the time of treatment, the completeness of the resection and the presence or absence of malignant transformation. The most favorable prognosis is for mature Altman type I–II teratomas, detected in the first weeks or months of the child's life and radically removed with complete resection of the coccyx, without signs of malignant degeneration. In such cases, the five-year survival rate exceeds 95–98%, and the risk of recurrence does not exceed 5–10%, provided that adequate dynamic surveillance is observed with regular monitoring of the level of alpha-fetoprotein, magnetic resonance imaging or ultrasound examination.

However, in cases of immature or malignant teratomas, especially those with an intrapelvic or intraspinal component, the prognosis is less favorable. Altman type III–IV tumors that extend deep into the pelvis or have spinal cord involvement are often accompanied by difficulties during surgical treatment, which complicates complete resection and increases the risk of residual tumor mass [28]. In such clinical situations, recurrence occurs in 15–25% of cases, and the frequency of metastasis, mainly to the lungs and liver, can reach 10–15%, especially when elements of an endodermal sinus tumor or immature neural structures are detected [14]. The presence of metastases significantly reduces long-term survival, which in malignant cases averages 70–85%, depending on the response to adjuvant chemotherapy and the extent of the process.

A separate risk group is patients in whom surgical intervention was performed with a delay after birth, or in those in whom the operation was incomplete for technical or anatomical reasons. In such cases, even a mature tumor can recur due to the remnants of germinogen cells in the tissues of the coccyx or at the border of resection. Retrospective data, in particular from studies published in the USA, Germany, Italy and Japan in 1993–2023, indicate that the absence of coccygotomy increases the risk of recurrence more than threefold. Therefore, complete coccygeal resection is considered the standard of surgical treatment even in cases of benign tumors [3, 25].

Prognostically unfavorable are also situations in which severe postoperative complications occur – disorders of the innervation of the pelvic organs, persistent paresis of the lower extremities, dysuric disorders, delayed physical or neuropsychiatric development. In children with neurological deficits that arose as a result of damage to the sacral nerve roots or the intraspinal component of the tumor, even with complete resection, it is possible to preserve disabling functional consequences, which significantly affects the quality of life. At the same time, timely surgical intervention with compliance with the technique of the neurosurgical stage and the use of intraoperative neuromonitoring allows minimizing the frequency of such complications [26].

Prognostic markers of severe sacrococcygeal teratomas are currently being actively studied, such as the ratio of tumor volume to newborn body weight, which at values above 0.12 is considered a factor of unfavorable prognosis due to high vascularization and hyperdynamic load on the heart [22]. Another indicator is the ratio of tumor length to child height, which at values above 0.25 is also associated with a more severe clinical

та гіпердинамічне навантаження на серце [22]. Іншим показником є співвідношення довжини пухлини до зросту дитини, який при значеннях понад 0,25 також асоціюється з більш тяжкими клінічним перебігом, підвищеною крововтратою під час операції та високим ризиком ускладнень [29].

Таким чином, загальний прогноз при крижово-куприкових тератомах у дітей є сприятливим за умови ранньої діагностики, повної радикальної резекції пухлини разом із куприком, регулярного післяопераційного нагляду, та у разі відсутності злоякісної трансформації. П'ятирічна виживаність при зрілих формах становить понад 95%, тоді як при незрілих або злоякісних – від 70 до 85%, залежно від стадії захворювання, ступеня диференціювання і ефективності комплексного лікування [3, 5, 13, 22]. Своєчасне хірургічне втручання у перші тижні життя, мультидисциплінарний підхід, використання сучасних методик нейрохірургії та моніторингу значно покращують результати та довготривалу якість життя пацієнтів [4].

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані у власному дослідженні дані демонструють типову епідеміологічну структуру крижово-куприкової тератоми, із чітким переважанням серед дівчат та раннім віком маніфестації. Профіль пацієнтів і лікувальні підходи свідчать про своєчасну госпіталізацію та вчасне оперативне втручання, що знижує ризик прогресування та розвиток ускладнень. Крижово-куприкові тератоми у дітей залишаються однією з найпоширеніших пухлин новонародженого періоду, що, попри переважно доброякісний характер у більшості випадків, можуть призводити до тяжких ускладнень як у перинатальному, так і в післяопераційному періоді. Проведений огляд наукової літератури за 1993–2025 роки дозволив встановити, що раннє пренатальне виявлення за допомогою сучасних методів ультразвукової діагностики та магнітно-резонансної томографії, своєчасне планування оперативної тактики, мультидисциплінарне хірургічне втручання із повною резекцією пухлини разом із куприком значно покращують довготривалі онкологічні та функціональні результати.

Ретельне дотримання клінічного алгоритму діагностики та лікування дозволяє знизити частоту рецидивів, яка при повній резекції не перевищує 5–10% у випадках доброякісних пухлин. Натомість наявність незрілих або злоякісних компонентів, інтраспінального поширення, інфільтративного росту або відстроченого хірургічного втручання суттєво погіршують прогноз та збільшують ризик ускладнень, включаючи нейрогенну дисфункцію тазових органів, рецидивування пухлини, інтраопераційні кровотечі та інфекційні ураження. Проведення комбінованого або нейрохірургічного доступу у складних випадках, попри свою інвазивність, дозволяє досягнути максимальної радикальності втручання з мінімізацією ураження життєво важливих структур.

Інтеграція сучасних передопераційних предикторів ризику, зокрема показників співвідношення об'єму пухлини до маси тіла і співвідношення довжини пухлини до зросту дитини, є перспективним напрямком клінічного аналізу для оцінки тяжкості перебігу

course, increased blood loss during surgery and a high risk of complications [29].

Thus, the overall prognosis for sacrococcygeal teratomas in children is favorable provided that they are diagnosed early, completely excised with the coccyx, and undergo regular postoperative follow-up, and in the absence of malignant transformation. The five-year survival rate for mature forms is over 95%, while for immature or malignant forms it is 70 to 85%, depending on the stage of the disease, the degree of differentiation, and the effectiveness of comprehensive treatment [3, 5, 13, 22]. Timely surgical intervention in the first weeks of life, a multidisciplinary approach, and the use of modern neurosurgical techniques and monitoring significantly improve the outcomes and long-term quality of life of patients [4].

CONCLUSIONS

Thus, the data obtained in our study demonstrate a typical epidemiological structure of sacrococcygeal teratoma, with a clear predominance among girls and an early age of manifestation. The patient profile and treatment approaches indicate timely hospitalization and timely surgical intervention, which reduces the risk of progression and development of complications. Sacrococcygeal teratomas in children remain one of the most common tumors of the neonatal period, which, despite being predominantly benign in most cases, can lead to severe complications both in the perinatal and postoperative periods. A review of the scientific literature for 1993–2025 has shown that early prenatal detection using modern methods of ultrasound diagnostics and magnetic resonance imaging, timely planning of surgical tactics, multidisciplinary surgical intervention with complete resection of the tumor together with the coccyx significantly improve long-term oncological and functional outcomes.

Careful adherence to the clinical algorithm of diagnosis and treatment allows to reduce the recurrence rate, which with complete resection does not exceed 5-10% in cases of benign tumors. On the other hand, the presence of immature or malignant components, intraspinal spread, infiltrative growth or delayed surgical intervention significantly worsen the prognosis and increase the risk of complications, including neurogenic dysfunction of the pelvic organs, tumor recurrence, intraoperative bleeding and infectious lesions. Carrying out a combined or neurosurgical approach in complex cases, despite its invasiveness, allows to achieve maximum radicality of the intervention with minimizing damage to vital structures.

Integration of modern preoperative risk predictors, in particular the ratio of tumor volume to body weight and the ratio of tumor length to the child's height, is a promising direction of clinical analysis for assessing the severity of the disease and planning individualized surgical tactics. All patients require long-term postoperative surveillance with dynamic control of alpha-fetoprotein levels and periodic instrumental studies, which allows for timely diagnosis of recurrences and ensure a high level of survival.

захворювання і планування індивідуалізованої хірургічної тактики. Усі пацієнти потребують довготривалого післяопераційного нагляду з динамічним контролем рівня альфа-фетопroteinу та періодичними інструментальними дослідженнями, що дозволяє своєчасно діагностувати рецидиви та забезпечити високий рівень виживаності.

Таким чином, сучасна стратегія ведення пацієнтів із крижово-куприковими тератомами базується на ранньому виявленні, точній пренатальній діагностиці, адекватному мультидисциплінарному хірургічному підході, врахуванні морфологічних характеристик пухлини та обов'язковому довготривалому моніторингу. Усі ці чинники у сукупності дозволяють досягнути високої онкологічної безпеки, мінімізувати ускладнення і суттєво покращити якість життя дітей після завершення лікування.

Thus, the modern management strategy for patients with sacrococcygeal teratomas is based on early detection, accurate prenatal diagnosis, adequate multidisciplinary surgical approach, consideration of the morphological characteristics of the tumor, and mandatory long-term monitoring. All these factors together allow achieving high oncological safety, minimizing complications, and significantly improving the quality of life of children after completion of treatment.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Abou Zeid A.A., Mohamed M.H., Dahab M.M., Allah M.A.G., Zaki A.M. Sacrococcygeal teratoma excision: a vertical rather than transverse wound closure. *Annals of Pediatric Surgery*. 2017. Vol. 13, № 4. P. 207–212. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.XPS.0000521797.51003.b2>
2. Akinkuotu A.C., Coleman A., Shue E., Sheikh F., Hirose S., Lim F.Y., et al. Predictors of poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a multiinstitutional review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015. Vol. 50, № 5. P. 771–774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.02.034>
3. Braungart S., James E.C., Powis M., Gabra H., CCLG Surgeons Collaborators, Losty P.D. Sacrococcygeal teratoma: long-term outcomes. A UK CCLG Surgeons Group nationwide study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2023. Vol. 70, № 1. e29994. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.29994>
4. D'Angelo P., De Pasquale M.D., Barretta F., Affinita M.C., Conte M., Dall'Igna P., et al. Malignant sacrococcygeal germ cell tumors in childhood: the AIEOP experience. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021. Vol. 68, № 3. e28812. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28812>
5. Derikx J.P.M., De Backer A., van de Schoot L., Aronson D.C., De Langen Z.J., Van Den Hoonaard T.L., et al. Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *British Journal of Surgery*. 2006. Vol. 93, № 12. P. 1543–1548. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.5379>
6. Derikx J.P., De Backer A., van de Schoot L., Aronson D.C., De Langen Z.J., Van Den Hoonaard T.L., et al. Long-term functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: a national study in the Netherlands. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007. Vol. 42, № 6. P. 1122–1126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.01.050>
7. Ding Y., Yang M., Lv M., Jiang Y., Dong T., Zhao B., et al. The ex-utero intrapartum treatment (EXIT) strategy for fetal giant sacrococcygeal teratoma with cardiac insufficiency: a case report and review of the literature. *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12. 1035058. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1035058>
8. Fumino S., Hirohata Y., Takayama S., Tajiri T., Usui N., Taguchi T., et al. Long-term outcomes of infantile sacrococcygeal teratoma: results from a multi-institutional retrospective observational study in Japan. *Journal of Pediatric Surgery*. 2024. Vol. 59, № 4. P. 587–592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2023.11.016>
9. Hambræus M., Hagander L., Stenström P., Arnbjörnsson E., Börjesson A. Long-term outcome of sacrococcygeal teratoma: a controlled cohort study of urinary tract and bowel dysfunction and predictors of poor outcome. *Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 198. P. 131–136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.031>
10. Hasan S., Çeltik Ü., Şakul G., Çelik A., Ergün M.O. Germ cell neoplasms of sacrococcygeal region: clinical characteristics, outcomes and analysis of recurrence after treatment; a comprehensive 20-year single center study. *Journal of Pediatric Research*. 2024. Vol. 11, № 3. P. 149–154. DOI: <https://doi.org/10.4274/jpr.galenos.2024.83669>
11. Hawkins E., Issacs H., Cushing B., Rogers P. Occult malignancy in neonatal sacrococcygeal teratomas: a report from a Combined Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1993. Vol. 15, № 4. P. 406–409. PMID: 7692755
12. Hu Q., Yan Y., Liao H., Liu H., Yu H., Zhao F. Sacrococcygeal teratoma in one twin: a case report and literature review.

REFERENCES

1. Abou Zeid AA, Mohamed MH, Dahab MM, Allah MAG, Zaki AM. Sacrococcygeal teratoma excision: a vertical rather than transverse wound closure. *Annals of Pediatric Surgery*. 2017;13(4):207–12. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.XPS.0000521797.51003.b2>
2. Akinkuotu AC, Coleman A, Shue E, Sheikh F, Hirose S, Lim FY, et al. Predictors of poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a multiinstitutional review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;50(5):771–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.02.034>
3. Braungart S, James EC, Powis M, Gabra H, CCLG Surgeons Collaborators, Losty PD. Sacrococcygeal teratoma: long-term outcomes. A UK CCLG Surgeons Group nationwide study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2023;70(1):e29994. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.29994>
4. D'Angelo P, De Pasquale MD, Barretta F, Affinita MC, Conte M, Dall'Igna P, et al. Malignant sacrococcygeal germ cell tumors in childhood: the AIEOP experience. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021;68(3):e28812. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28812>
5. Derikx JPM, De Backer A, van de Schoot L, Aronson DC, De Langen ZJ, Van Den Hoonaard TL, et al. Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *British Journal of Surgery*. 2006;93(12):1543–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.5379>
6. Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L, Aronson DC, De Langen ZJ, Van Den Hoonaard TL, et al. Long-term functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: a national study in the Netherlands. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007;42(6):1122–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.01.050>
7. Ding Y, Yang M, Lv M, Jiang Y, Dong T, Zhao B, et al. The ex-utero intrapartum treatment (EXIT) strategy for fetal giant sacrococcygeal teratoma with cardiac insufficiency: a case report and review of the literature. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:1035058. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1035058>
8. Fumino S, Hirohata Y, Takayama S, Tajiri T, Usui N, Taguchi T, et al. Long-term outcomes of infantile sacrococcygeal teratoma: results from a multi-institutional retrospective observational study in Japan. *Journal of Pediatric Surgery*. 2024;59(4):587–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2023.11.016>
9. Hambræus M, Hagander L, Stenström P, Arnbjörnsson E, Börjesson A. Long-term outcome of sacrococcygeal teratoma: a controlled cohort study of urinary tract and bowel dysfunction and predictors of poor outcome. *Journal of Pediatrics*. 2018;198:131–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.031>
10. Hasan S, Çeltik Ü, Şakul G, Çelik A, Ergün MO. Germ cell neoplasms of sacrococcygeal region: clinical characteristics, outcomes and analysis of recurrence after treatment; a comprehensive 20-year single center study. *Journal of Pediatric Research*. 2024;11(3):149–54. DOI: <https://doi.org/10.4274/jpr.galenos.2024.83669>
11. Hawkins E, Issacs H, Cushing B, Rogers P. Occult malignancy in neonatal sacrococcygeal teratomas: a report from a Combined Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1993;15(4):406–9. PMID: 7692755
12. Hu Q, Yan Y, Liao H, Liu H, Yu H, Zhao F. Sacrococcygeal teratoma in one twin: a case report and literature review.

- BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020. Vol. 20. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03454-1>
13. Ibrohim I.S., Suwardi, Haryono D.C., Irwansyah B. Antenatal teratoma sacrococcygeal in a three month old children in Indonesia: a rare case report. *International Surgery Journal*. 2024. Vol. 11, № 5. P. 787–790. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20241142>
 14. Mahour G.H., Woolley M.M., Trivedi S.N., Landing B.H. Sacrococcygeal teratoma: a 33-year experience. *Journal of Pediatric Surgery*. 1975. Vol. 10, № 2. P. 183–188. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(75\)90276-6](https://doi.org/10.1016/0022-3468(75)90276-6)
 15. Masahata K., Ichikawa C., Makino K., Abe T., Kim K., Yamamichi T., et al. Long-term functional outcome of sacrococcygeal teratoma after resection in neonates and infants: a single-center experience. *Pediatric Surgery International*. 2020. Vol. 36. P. 1327–1332. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04752-7>
 16. Suksamanapun N., Uthedphonrattanagul P., Laohapensang M., Ngermcham M. Outcomes of sacrococcygeal teratoma: an 18-year experience in a single tertiary referral center in Thailand. *Surgical Gastroenterology and Oncology*. 2023. Vol. 28, № 3. P. 174. DOI: <https://doi.org/10.21614/sgo-ec-392-ecollection-2022-july>
 17. Özkale Y., Erol I., Yazıcı, N. A germ cell tumor masquerading as Bell palsy. *Pediatric Neurology*. 2013. Vol. 49, № 6. P. 509–510. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.014>
 18. Padilla B.E., Vu L., Lee H., MacKenzie T., Bratton B., O'Day M., et al. Sacrococcygeal teratoma: late recurrence warrants long-term surveillance. *Pediatric Surgery International*. 2017. Vol. 33. P. 1189–1194. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4132-1>
 19. Rattan K.N., Singh J. Neonatal sacrococcygeal teratoma: our 20-year experience from a tertiary care centre in North India. *Tropical Doctor*. 2021. Vol. 51, № 2. P. 209–212. DOI: <https://doi.org/10.1177/0049475520973616>
 20. Rodriguez M.A., Cass D.L., Lazar D.A., Cassady C.I., Moise K.J., Johnson A., et al. Tumor volume to fetal weight ratio as an early prognostic classification for fetal sacrococcygeal teratoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011. Vol. 46, № 6. P. 1182–1185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.03.051>
 21. Rescorla F.J., Sawin R.S., Coran A.G., Dillon P.W., Azizkhan R.G. Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of Pediatric Surgery*. 1998. Vol. 33, № 2. P. 171–176. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(98\)90426-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90426-2)
 22. Salim A., Raitio A., Losty P.D. Long-term functional outcomes of sacrococcygeal teratoma – a systematic review of published studies exploring 'real world' outcomes. *European Journal of Surgical Oncology*. 2023. Vol. 49, № 1. P. 16–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.09.002>
 23. Siggaard L.W.L., Ellebæk M.B., Christensen L.G., Brok J., Sperling L., Jørgensen P.H., et al. Sacrococcygeal teratomas in children and adolescents – a Danish 26-year retrospective cohort study. *Journal of Pediatric Surgery*. 2025. P. 162412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2025.162412>
 24. Слєпов О.К., Передєрий О.В. Постнатальна діагностика та стратегія передопераційної підготовки при тератомах крижово-куприкової ділянки в новонароджених і дітей більш старшого віку. *Хірургія дитячого віку*. 2024. № 3(84). С. 99–106. DOI: [https://doi.org/10.15574/ps.2024.3\(84\).99106](https://doi.org/10.15574/ps.2024.3(84).99106)
 25. van Heurn L.J., Coumans A.B., Derikx J.P., Bekker M.N., Bilardo K.M., Duin L.K., et al. Factors associated with poor outcome in fetuses prenatally diagnosed with sacrococcygeal teratoma. *Prenatal Diagnosis*. 2021. Vol. 41, № 11. P. 1430–1438. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.6026>
 26. Yadav D.K., Acharya S.K., Bagga D., Jain V., Dhua A., Goel P. Sacrococcygeal teratoma: clinical characteristics, management, and long-term outcomes in a prospective study from a tertiary care center. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2020. Vol. 25, № 1. P. 15–21. DOI: https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_219_18
 27. Yao W., Li K., Zheng S., Dong K., Xiao X. Analysis of recurrence risks for sacrococcygeal teratoma in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014. Vol. 49, № 12. P. 1839–1842. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.09.036>
 28. Zhou W.X., Chen L., Zhang Y.H., Wen H. Prenatal diagnosis and prognostic factors analysis of fetal sacrococcygeal teratoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2022. Vol. 57, № 6. P. 413–418. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20220115-00025>
 29. Phi J.H. Sacrococcygeal teratoma: a tumor at the center of embryogenesis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2021. Vol. 64, № 3. P. 406–413. DOI: <https://doi.org/10.3340/jkns.2021.0015>
 - BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20:1–6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03454-1>
 13. Ibrohim IS, Suwardi, Haryono DC, Irwansyah B. Antenatal teratoma sacrococcygeal in a three month old children in Indonesia: a rare case report. *International Surgery Journal*. 2024;11(5):787–90. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20241142>
 14. Mahour GH, Woolley MM, Trivedi SN, Landing BH. Sacrococcygeal teratoma: a 33-year experience. *Journal of Pediatric Surgery*. 1975;10(2):183–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(75\)90276-6](https://doi.org/10.1016/0022-3468(75)90276-6)
 15. Masahata K, Ichikawa C, Makino K, Abe T, Kim K, Yamamichi T, et al. Long-term functional outcome of sacrococcygeal teratoma after resection in neonates and infants: a single-center experience. *Pediatric Surgery International*. 2020;36:1327–32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04752-7>
 16. Suksamanapun N, Uthedphonrattanagul P, Laohapensang M, Ngermcham M. Outcomes of sacrococcygeal teratoma: an 18-year experience in a single tertiary referral center in Thailand. *Surgical Gastroenterology and Oncology*. 2023;28(3):174. DOI: <https://doi.org/10.21614/sgo-ec-392-ecollection-2022-july>
 17. Özkale Y, Erol I, Yazıcı N. A germ cell tumor masquerading as Bell palsy. *Pediatric Neurology*. 2013;49(6):509–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.014>
 18. Padilla BE, Vu L, Lee H, MacKenzie T, Bratton B, O'Day M, et al. Sacrococcygeal teratoma: late recurrence warrants long-term surveillance. *Pediatric Surgery International*. 2017;33:1189–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4132-1>
 19. Rattan KN, Singh J. Neonatal sacrococcygeal teratoma: our 20-year experience from a tertiary care centre in North India. *Tropical Doctor*. 2021;51(2):209–12. DOI: <https://doi.org/10.1177/0049475520973616>
 20. Rodriguez MA, Cass DL, Lazar DA, Cassady CI, Moise KJ, Johnson A, et al. Tumor volume to fetal weight ratio as an early prognostic classification for fetal sacrococcygeal teratoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46(6):1182–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.03.051>
 21. Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, Dillon PW, Azizkhan RG. Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of Pediatric Surgery*. 1998;33(2):171–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(98\)90426-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90426-2)
 22. Salim A, Raitio A, Losty PD. Long-term functional outcomes of sacrococcygeal teratoma – a systematic review of published studies exploring 'real world' outcomes. *European Journal of Surgical Oncology*. 2023;49(1):16–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.09.002>
 23. Siggaard LWL, Ellebæk MB, Christensen LG, Brok J, Sperling L, Jørgensen PH, et al. Sacrococcygeal teratomas in children and adolescents – a Danish 26-year retrospective cohort study. *Journal of Pediatric Surgery*. 2025;162412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2025.162412>
 24. Slyepov OK, Perederii OV. Postnatal diagnosis and strategy of preoperative preparation for sacrococcygeal teratomas in newborns and older children. *Paediatric Surgery. Ukraine*. 2024;3(84):99–106. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.15574/ps.2024.3\(84\).99106](https://doi.org/10.15574/ps.2024.3(84).99106)
 25. van Heurn LJ, Coumans AB, Derikx JP, Bekker MN, Bilardo KM, Duin LK, et al. Factors associated with poor outcome in fetuses prenatally diagnosed with sacrococcygeal teratoma. *Prenatal Diagnosis*. 2021;41(11):1430–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.6026>
 26. Yadav DK, Acharya SK, Bagga D, Jain V, Dhua A, Goel P. Sacrococcygeal teratoma: clinical characteristics, management, and long-term outcomes in a prospective study from a tertiary care center. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2020;25(1):15–21. DOI: https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_219_18
 27. Yao W, Li K, Zheng S, Dong K, Xiao X. Analysis of recurrence risks for sacrococcygeal teratoma in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014;49(12):1839–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.09.036>
 28. Zhou WX, Chen L, Zhang YH, Wen H. Prenatal diagnosis and prognostic factors analysis of fetal sacrococcygeal teratoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2022;57(6):413–8. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20220115-00025>
 29. Phi JH. Sacrococcygeal teratoma: a tumor at the center of embryogenesis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2021;64(3):406–13. DOI: <https://doi.org/10.3340/jkns.2021.0015>

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших розробок у вивченні та лікуванні крижово-куприкової тератоми у дітей пов'язані з кількома ключовими напрямками. Насамперед актуальною є стандартизація діагностично-лікувальних маршрутів: удосконалення пренатальної діагностики за допомогою УЗД та МРТ, визначення прогностичних факторів росту пухлини та розробка алгоритмів вибору оптимального часу й способу розродження. Важливим завданням залишається пошук більш безпечних та ефективних хірургічних методик, включно з використанням інтраопераційної навігації, ультразвукового контролю країв резекції та оптимізації техніки тотальної кокцигектомії для зниження частоти рецидивів. Особливу увагу слід приділити анестезіологічному забезпеченню новонароджених, адже великі пухлини можуть супроводжуватися масивною крововтратою та тяжкими гемодинамічними порушеннями. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення біомаркерів, зокрема кінетики α -фетопротеїну, для раннього виявлення залишкової чи рецидивної хвороби, а також на розробку молекулярно-генетичних підходів до прогнозування ризику злоякісної трансформації. Перспективним напрямом є уточнення показань до хіміотерапії, адаптація інтенсивності лікування залежно від ризику, а також вивчення віддалених наслідків з точки зору фертильності та якості життя. Не менш важливим є аналіз функціональних результатів, включаючи стан тазового дна, контроль сечовипускання й дефекації, сексуальний розвиток у підлітковому віці, а також оцінка психоемоційної адаптації дітей та їхніх сімей. Впровадження цифрових технологій – 3D-візуалізації, індивідуального моделювання, а також штучного інтелекту для прогнозування ризиків – відкриває нові можливості для персоналізованої медицини. Створення національних та міжнародних реєстрів з уніфікованими класифікаціями і довготривалим спостереженням дозволить накопичити об'єктивну доказову базу, а також перевірити результати власних клінічних спостережень у мультицентрових умовах. У підсумку, реалізація зазначених напрямів сприятиме зниженню перинатальної смертності та частоти рецидивів, покращенню функціональних і онкологічних результатів, а також підвищенню якості життя дітей із крижово-куприковою тератомою.

Конфлікт інтересів

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

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних

Prospects for further research

Future research and clinical development in the management of sacrococcygeal teratoma in children are linked to several key areas. First of all, the standardization of diagnostic and treatment pathways remains highly relevant, with advances in prenatal ultrasound and MRI, identification of prognostic factors of tumor growth, and the development of algorithms to determine the optimal timing and mode of delivery. Another important challenge is the search for safer and more effective surgical techniques, including the use of intraoperative navigation, ultrasound-guided margin control, and optimization of total coccygectomy in order to reduce recurrence rates. Special attention should be paid to neonatal anesthesia, as large tumors are frequently associated with massive blood loss and severe hemodynamic disturbances. Future studies should focus on biomarkers, particularly the kinetics of alpha-fetoprotein, to detect residual or recurrent disease at an early stage, as well as on molecular and genetic approaches to predicting the risk of malignant transformation. Promising directions also include refining the indications for chemotherapy, adapting treatment intensity according to risk, and studying long-term outcomes with respect to fertility and quality of life. Equally important is the evaluation of functional results, including pelvic floor integrity, urinary and bowel control, sexual development during adolescence, and the psychosocial adaptation of patients and their families. The introduction of digital technologies – 3D visualization, patient-specific modeling, and artificial intelligence for risk prediction – opens up new possibilities for personalized medicine. The establishment of national and international registries with unified classifications and long-term follow-up will provide a robust evidence base and allow the validation of our own clinical observations in multicenter settings. Ultimately, these directions will help reduce perinatal mortality and recurrence rates, improve functional and oncological outcomes, and enhance the quality of life of children with sacrococcygeal teratoma.

Conflict of interest

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

Compliance with Ethical Standards

The authors obtained approval from a local regulatory authority on ethical review: Ethics and Bioethics

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 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України (Протокол № 73 від 27 травня 2025 р.).

Committee of the National Pirogov Memorial Medical University, Protocol № 73 dated 27.05.2025.

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 World Medical Association Declaration of Helsinki 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 of September 23, 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 National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 73 May 27, 2025).

Використання штучного інтелекту

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

Use of Artificial Intelligence

The authors affirm that no generative artificial intelligence (AI) tools or services were employed in the course of this research or in the preparation of the manuscript for any of the tasks outlined in the Generative AI Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were carried out solely by the authors without the involvement of generative AI.

Первинні дані та матеріали

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

Primary Data and Materials

The authors of the manuscript consciously certify 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, laboratory results, protocols and obtained quantitative characteristics. All materials are stored in the archive of the research group and can be provided upon reasonable request to the corresponding author, taking into account confidentiality requirements and ethical standards.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України «Розробка сучасних та вдосконалення існуючих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічної патології у дітей», номер державної реєстрації: 0123U102436, прикладна, термін виконання: 2023–2027 рр., керівник – завідувач кафедри дитячої хірургії, професор В.С. Коноплицький.

Funding information

The article is a fragment of the planned scientific and research work of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Development of modern and improvement of existing methods of diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of surgical pathology in children», state registration number: 0123U102436, applied, implementation period: 2023–2027, head – head of the Department of Pediatric Surgery, Professor V.S. Konopliyskyi.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Коноплицький Віктор Сергійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

е-mail: vkonoplytsky@gmail.com

моб.: +38 (067) 766-82-38

Внесок автора: аналіз та інтерпретація результатів, розробка методології, остаточне затвердження статті.

Коробко Юрій Євгенійович – кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

е-mail: lundqist747@gmail.com

моб.: +38 (063) 436-99-82

Внесок автора: підготовка ілюстративного матеріалу.

Сасюк Анатолій Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

е-mail: spchirurg1976@gmail.com

моб.: +38 (099) 058-28-42

Внесок автора: опис клінічного випадку, концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

Михальчук Тетяна Іванівна – асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

е-mail: madagaskar14@ukr.net

моб.: +38 (067) 109-75-02

Внесок автора: формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних.

Пасічник Олег Вадимович – кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

е-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com

моб.: +38 (093) 460-39-96

Внесок автора: адміністративна та організаційна підтримка дослідження, підбір літературних джерел за темою роботи, формулювання висновків.

Дуб Анастасія Сергіївна – лікар-інтерн кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

е-mail: anastasiadub2002@gmail.com

моб.: +38 (068) 287-44-62

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

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Konoplytskyi Viktor Serhiiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

е-mail: vkonoplytsky@gmail.com

tel.: +38 (067) 766-82-38

Author contribution: analysis and interpretation of results, methodology development, final approval of the article.

Korobko Yurii Yevheniiiovych – Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

е-mail: lundqist747@gmail.com

tel.: +38 (063) 436-99-82

Author contribution: preparation of illustrative material.

Sasiuk Anatolii Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

е-mail: spchirurg1976@gmail.com

tel.: +38 (099) 058-28-42

Author contribution: case report description, study concept and design, data collection, data analysis and interpretation.

Mykhailchuk Tetiana Ivanivna – Assistant at the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

е-mail: madagaskar14@ukr.net

tel.: +38 (067) 109-75-02

Author contribution: formulation of the study objective, analysis of obtained data.

Pasichnyk Oleh Vadymovych – Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

е-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com

tel.: +38 (093) 460-39-96

Author contribution: administrative and organizational support of the study, literature review, formulation of conclusions.

Dub Anastasiia Serhiivna – Intern Doctor at the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

е-mail: anastasiadub2002@gmail.com

tel.: +38 (068) 287-44-62

Author contribution: literature review, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.06.2025

Отримано після рецензування
Received after review
16.07.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-10>

УДК: 616.12-007.2:[616.131/.132-007.24:616.121-007.251]-053.4(671.1)



Транспозиція магістральних судин у чотирирічної дитини в Камеруні (клінічний випадок)

Ноукеу Діомеде Нджінкуї¹,  <https://orcid.org/0000-0003-3640-6873>, e-mail: dnoukeu@yahoo.fr

Тантчу Чумі Жак Кабрал²,  <https://orcid.org/0009-0000-3835-7126>, e-mail: tantchouj@yahoo.fr

¹Гінекологічно-акушерський та педіатричний госпіталь Ясса,
Дуала, Камерун

²Кардіологічний центр Католицької загальної лікарні Св. Єлизавети,
Шісонг, Кумбо, Камерун

Transposition of great vessels in a 4 years old child in Cameroon (a case report)

Noukeu Diomede Njinkui¹,  <https://orcid.org/0000-0003-3640-6873>, e-mail: dnoukeu@yahoo.fr

Tantchou Tchoumi Jacques Cabral²,  <https://orcid.org/0009-0000-3835-7126>, e-mail: tantchouj@yahoo.fr

¹Gynecology-Obstetric and Pediatric hospital, Yassa,
Douala, Cameroon

²Cardiac Centre of the St. Elizabeth Catholic General Hospital,
Shisong, Kumbo, Cameroon

Ключові слова:

вроджені вади серця, D-транспозиція магістральних судин, пізня діагностика.

Для кореспонденції:

Тантчу Чумі Жак Кабрал
Кардіологічний центр Католицької загальної лікарні Св. Єлизавети, Шісонг, Північно-Західний регіон, м. Кумбо, Камерун;
e-mail: tantchouj@yahoo.fr

© Ноукеу Діомеде Нджінкуї,
Тантчу Чумі Жак Кабрал, 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вроджені вади серця – це група структурних аномалій або дефектів серця, які наявні при народженні. Ці стани можуть варіювати від гемодинамічно незначущих дефектів до тяжких, загрозливих для життя аномалій.

Мета роботи – представити історію хвороби чотирирічної дівчинки та проаналізувати клінічний випадок D-транспозиції магістральних артерій із множинними дефектами міжшлуночкової перегородки.

Матеріали та методи. Після медичного огляду пацієнтки та збору даних було проведено комплексну трансторакальну ехокардіографію за допомогою ультразвукового апарату «SonoScape» з педіатричним датчиком.

Результати. Встановлено нормальне розташування внутрішніх органів (situs solitus) при левокардії, відсутність дефекту міжпередсердної перегородки, великий дефект мембранозної ділянки міжшлуночкової перегородки, наявність великого м'язового апікального дефекту міжшлуночкової перегородки, нормальне розташування легених вен, нормальне розташування системних вен, нормальні атріовентрикулярні та вентрикулоатріальні з'єднання, незмінні атріовентрикулярні клапани, стулки аорти та легеневої артерії з правильною морфологією, структурою та функцією, розширений лівий шлуночок зі збереженою систолічною функцією (ФВ: 75%, КДР ЛШ: 45 мм), гіпертрофовану міжшлуночкову перегородку за типом «швейцарського сиру», відсутність обструкції вихідного тракту лівого шлуночка, відсутність обструкції вихідного тракту правого шлуночка, вихід аорти з правого шлуночка позаду легеневої артерії, розташований попереду аорти і розширений стовбур легеневої артерії, що виходить з лівого шлуночка, з розширеними гілками, відсутність відкритої артеріальної протоки, відсутність коарктації аорти, відсутність перикардіального випоту. Було зроблено висновок про D-транспозицію магістральних судин, великий перимембранозний дефект міжшлуночкової перегородки, м'язовий дефект міжшлуночкової перегородки за фенотипом «швейцарського сиру» міжшлуночкової перегородки.

Висновки. Описаний випадок складної вродженої вади серця – комбінації D-транспозиції магістральних судин з множинними дефектами міжшлуночкової перегородки, який діагностовано в чотирирічному віці. При пізньому виявленні патології єдиним варіантом лікування є симптоматична терапія.

Для цитування:

Ноукеу Діомеде Нджінкуї, Тантчу Чумі Жак Кабрал. Транспозиція магістральних судин у чотирирічної дитини в Камеруні (клінічний випадок). Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. № 4(55). С. 642–651. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-10>

Keywords:

congenital heart diseases, D transposition of great vessels, late presentation

For correspondence:

Tantchou Tchoumi Jacques Cabral
Cardiac centre St. Elizabeth catholic
general hospital, Shisong; Kumbo,
Northwest Region, Cameroon;
e-mail: tantchouj@yahoo.fr

© Noukeu Diomedé Njinkui,
Tantchou Tchoumi Jacques Cabral, 2025

ABSTRACT

Background. Congenital heart diseases are a group of structural abnormalities or defects of the heart that are present at birth. These conditions can range from relatively mild defects to severe, life-threatening anomalies.

Purpose – in this case report we present a four years old female with D transposition of great arteries and multiple ventricular septal defects.

Materials and Methods. After medical physical examination of the patient and collection of data, a comprehensive transthoracic echocardiogram was done using a nice Sonoscape echocardiogram with a pediatric prob.

Results. The results showed an abdominal situs solitus in levocardia, no atrial septal defect, large perimembranous ventricular septal defect, presence of muscular large apical ventricular septal defect, normal pulmonary venous return, normal systemic venous return, normal atrio-ventricular, ventriculo-atrial connections, not altered atrioventricular valves, aortic and pulmonary artery cusps with good morphology, structure and function, dilated left ventricle with good systolic function EF: 75%, LVDD: 45 mm, hypertrophic and swiss cheese aspect of the interventricular septum, no left ventricular outflow obstruction, no right ventricular outflow obstruction, aorta posterior to the pulmonary artery coming from the right ventricle, dilated pulmonary artery trunk situated anterior to the aorta taking from the left ventricle with branches dilated, no patent ductus arteriosus, no coarctation of the aorta at left, no pericardial effusion. The conclusion of D transposition of great vessels, a large perimembranous ventricular septal defect, a muscular ventricular septal defect, an aspect of swiss cheese interventricular septum was made.

Conclusions. Total transposition of great arteries although rare in the developed world can still be seen in the developing world in older children. Symptomatic therapeutical management is the only treatment option the late presentation of the pathology.

For citation:

Noukeu Diomedé Njinkui, Tantchou Tchoumi Jacques Cabral. Transposition of great vessels in a 4 years old child in Cameroon (a case report). *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(4(55)):642–651. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-10>

ВСТУП

Вроджені вади серця (ВВС) залишаються найпоширенішими вродженими дефектами у світі та провідною причиною смертності від неінфекційних причин серед осіб віком до 20 років, незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні за останні десятиліття [1, 13, 14]. ВВС можуть варіювати від відносно легких, гемодинамічно незначущих дефектів до тяжких, загрозливих для життя аномалій [2]. Більшість дітей з ВВС доживають до дорослого віку, що значною мірою пов'язано із досягненнями в діагностиці та лікуванні за останні кілька десятиліть [3]. Глобальні оцінки свідчать, що мільйони дітей живуть з ВВС, причому основне навантаження припадає на регіони з низьким і нижчим середнім рівнем доходу, де доступ до спеціалізованої допомоги обмежений. Ці відмінності впливають на особливості проявів, своєчасність втручання та віддалені результати. Лікарі первинної ланки є важливими партнерами у виявленні та веденні цих пацієнтів у нашому сучасному медичному середовищі [3, 13, 14].

D-транспозиція магістральних артерій (d-TMA) становить значну частку ціанотичних ВВС і визначається вентрикулоартеріальною дискордантністю (аорта відходить морфологічно від правого шлуночка; легенева артерія – від морфологічно лівого шлуночка). Сучасні дані свідчать про частоту близько 0,3 на 1000 новонароджених. У країнах з високим рівнем ресурсів стандартизовані неонатальні протоколи передбачають застосування простагландину E1 (PGE1) для підтримки прохідності протоки,

INTRODUCTION

Congenital heart diseases (CHDs) remain the most common birth defects worldwide and a leading cause of under-20 non-communicable mortality despite major gains in diagnosis and treatment over recent decades [1, 13, 14]. These conditions can range from relatively mild defects to severe, life-threatening anomalies [2]. Most children with CHDs survive to adulthood, owing largely to significant advances in the diagnosis and management of CHDs over the past few decades [3]. Global estimates suggest millions of children live with CHD, with the burden concentrated in low- and lower-middle-income regions where access to specialized care is limited. These disparities shape presentation patterns, timeliness of intervention, and outcomes. Primary care providers are essential partners in the recognition and management of these patients in our current medical environment [3, 13, 14].

D-transposition of the great arteries (d-TGA) accounts for a substantial fraction of cyanotic CHD and is defined by ventriculo-arterial discordance (aorta from the morphologic right ventricle; pulmonary artery from the morphologic left ventricle). Contemporary series report an incidence near 0.3 per 1,000 live births. In resource-rich settings, standardized neonatal pathways –prostaglandin E1 (PGE1) to maintain ductal patency, balloon atrial septostomy (BAS) to augment mixing when needed, and early arterial switch operation (ASO) – have transformed survival into the long term [14–16]. In contrast, late presentation remains a persistent reality in resource-constrained environments, with operability hinging

балонна атріосептостомія для покращення змішування крові за потреби та рання операція артеріального переключення, що дозволяє трансформувати виживаність у довгостроковій перспективі [14–16]. Навпаки, пізнє виявлення залишається постійною реальністю в умовах обмежених ресурсів, де можливість оперативного лікування зменшується і залежить від індивідуального стану легеневих судин, готовності шлуночків та супутніх уражень [17, 18].

Множинні дефекти міжшлуночкової перегородки (ДМШП) – особливо фенотип «швейцарського сиру» з численними м'язовими фенестраціями – ускладнюють як фізіологічний розвиток серця, так і корекцію ВВС [19, 20]. Вони можуть покращувати змішування крові між колами кровообігу при d-TGA на ранніх етапах життя, але роблять повне закриття технічно складним і можуть супроводжуватися прогресуючою легеневою гіпертензією, що врешті-решт унеможливорює остаточну корекцію.

Мета роботи – представити історію хвороби чотирирічної дівчинки NGG та проаналізувати клінічний випадок D-транспозиції магістральних артерій із множинними дефектами міжшлуночкової перегородки, що госпіталізована з приводу хронічного ціанозу та деформації грудної клітки в умовах обмежених ресурсів. Ми узагальнюємо діагностичні дані, обговорюємо, чому остаточна хірургічна корекція була неможливою, та описуємо прагматичну, спрямовану на симптоми стратегію лікування, підкреслюючи реальні обмеження, з якими доводиться стикатися лікарям первинної та спеціалізованої ланки в подібних умовах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Батьки чотирирічної дівчинки звернулися за консультацією зі скаргами на наявність у дитини серцевого шуму, задишки при навантаженні та деформації грудної клітки. Раніше батьки неодноразово зверталися до різних медичних закладів, однак остаточний діагноз не був встановлений і тактику ведення пацієнтки не визначено. У зв'язку з вищезазначеним батьки звернулися до нашої клініки для поглибленого обстеження та визначення подальшої тактики лікування.

З анамнезу хвороби відомо, що симптоми з'явилися близько 2-х років тому у вигляді диспное, яке зменшувалося у положенні навпочіпки, орієнтовно в той самий період відзначено формування деформації грудної клітки. Пацієнтка була багаторазово оглянута різними спеціалістами. Проведене ультразвукове дослідження (УЗД) серця показало великий перимембранозний дефект міжшлуночкової перегородки, розширений стовбур легеневої артерії та гіпертрофовану перегородку.

Важливо зазначити, що дівчинка народилася вчасно, реанімація при народженні не проводилася, однак була госпіталізована з приводу неонатальної бактеріальної інфекції з позитивною динамікою лікування. У віці трьох місяців зі слів батьків появилось шумне дихання під час грудного вигодовування. Надалі пацієнтка мала численні госпіталізації через інфекції верхніх дихальних шляхів. Додатково діагностовано

on individualized assessment of pulmonary vascular disease, ventricular preparedness, and associated lesions. Even where surgery is feasible, outcomes are tightly linked to perioperative resources and institutional experience; nevertheless, carefully selected late cases can achieve acceptable results [17, 18].

Multiple ventricular septal defects (VSDs) – particularly the «Swiss-cheese» phenotype of numerous muscular fenestrations – complicate both physiology and repair. They can enhance intercirculatory mixing in d-TGA early in life yet render complete closure technically challenging and may coincide with progressive pulmonary hypertension that ultimately precludes definitive correction [19, 20].

Against this background, we report a 4-year-old girl with d-TGA and multiple VSDs presenting with chronic cyanosis and thoracic deformity in a resource-limited setting. We summarize diagnostic findings, discuss why definitive surgery was not feasible, and outline a pragmatic, symptom-directed management strategy – highlighting real-world constraints that primary and specialty providers must navigate in similar contexts.

Objective – of this case report is to present a four years old female with D transposition of great arteries and multiple ventricular septal defects.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

NGG is a child of 4 years, female coming to consult presenting with a heart murmur, shortness of breath on exertion and deformation of the thorax. She consulted in many places where nothing was said concerning her pathology and the way forward, reason why she came to our clinic for evaluation as final resort.

In the history of the disease we notice that the symptoms started 2 years ago, mainly shortness of breath relieved by squatting. The deformation of the chest wall started almost at the same time with many consultations too. The last cardiac ultrasound done showed a large perimembranous ventricular septal defect, a dilated pulmonary artery trunk and a hypertrophic septum.

Important to mention that NGG was delivered normally, no reanimation was done at birth, was admitted for a neonatal bacterial infection with good evolution, noisy breathing at the breastfeeding time, since three months. She had many admissions for upper respiratory tract infections. Scoliosis was diagnosed not long ago, an orthopedic treatment going on now. She has never operated neither transfused. On Captopril 12,5 mg bid, Lasix 5 mg od. Vaccination was respected. Took exclusively breast milk till 6 months, first in a family of two, the younger brother without any chronic pathology.

On physical examination NGG is very ill looking, afebrile, light central cyanosis, good orientation in time and space, not pale, S1S2 regular, tachycardia with

сколіоз, зараз проходить ортопедичне лікування. Операцій та переливань крові не було. До 6 місяців отримувала виключно грудне молоко. Дівчинка – перша дитина в сім'ї з двох, молодший брат не має хронічних захворювань.

На момент обстеження дівчинка приймає каптоприл 12,5 мг двічі на день, лазикс 5 мг один раз на день. Вакцинація проведена згідно з календарем.

При фізикальному огляді стан пацієнтки тяжкий, добре орієнтується в часі та просторі, температура тіла в межах нормальних значень (37,2°C). Порухений фізичний розвиток, має місце деформація грудної клітки «pectus excavatum», пальців за типом «барабаних паличок», сколіоз, маса тіла 14,8 кг, зріст – 111 см.

Шкіра не бліда з легким центральним ціанозом. Легені чисті, SaO_2 – 62–74% при диханні повітрям, частота дихання 25 на хвилину. Тони серця S1S2 регулярні, тахікардія (пульс – 112 ударів на хвилину) з голосистим шумом у лівій частині грудної клітки майже у всіх точках аускультативної інтенсивністю 3/6, 2/6 по лівому краю груднини, АТ – 80/48 мм рт. ст.

Живіт м'який, при пальпації без новоутворень та болючості, нижні кінцівки без набряків. Зовнішні статеві органи жіночого типу.

Лабораторні показники в межах нормальних значень, за винятком високого рівня гемоглобіну (210 г/л) та еритроцитів ($7,0 \times 10^{12}/\text{л}$).

Пацієнтці проведено комплексне трансторакальне УЗД серця за допомогою ехокардіографа «SonoScape» з педіатричним датчиком.

З огляду на пізні звернення та відсутність спроможності місцевого закладу охорони здоров'я щодо виконання кардіохірургічного втручання, даний випадок розглянуто Мécénat Chirurgie Cardiaque (MCC) – французькою неурядовою організацією, яка забезпечує безоплатне хірургічне лікування ВВС в країнах Африки та має значний досвід лікування камерунських дітей. За результатами експертної оцінки встановлено, що радикальна хірургічна корекція неможлива внаслідок складності і типу дефектів (ціанотична ВВС), стадії декомпенсації. Артеріальне переключення із закриттям дефекту міжшлуночкової перегородки є технічно неможливим через множинні дефекти МШП (тип «швейцарського сиру»), виконання операції Фонтена протипоказане у зв'язку з прогресуючою легеневою гіпертензією. Отже, пацієнтка отримує медикаментозну терапію (діуретики, інгібітор АПФ), є гемодинамічно стабільною, перебуває під регулярним амбулаторним наглядом.

Опис випадку підготовлено за письмовою інформованою згодою батьків із дотриманням етичних норм і прав людини.

РЕЗУЛЬТАТИ

Основним дослідженням при діагностиці ВВС залишається доплерехокардіографія з визначенням характеру структурних аномалій і порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки. У дівчинки при проведенні УЗД встановлено наявність абдомінального situs solitus за наявності при левокардії без дефекту міжпередсердної перегородки, великий перимембранозний

a holosystolic murmur on the left thorax at almost all auscultation points with 3/6 intensity, 2/6 at the left sternal border. The lungs are clear, pectus excavatum deformation of the chest, scoliosis, the external genitalia of female type, the abdomen is soft no palpable masses, no tenderness, lower limbs without oedema, clubbing with light cyanosis. T: 37.2°C, Pulse: 112 b/min, Respiration: 25 c/min, O2Sat: 62 – 74 at open air, BP: 80/48 mmHg, Weight: 14,8Kg, Height: 111 cm.

A comprehensive transthoracic cardiac ultrasound was done using a Sonoscape echocardiograph with a pediatric prob.

The laboratory tests were within the normal range, only high Hb and red blood cells at 21 g/dl and 7 000 respectively.

Although so late, not having infrastructure and equipment to surgically handle the case, NGG was presented to Mécénat de chirurgie cardiaque (MCC). MCC is a French non governmental organization dedicated to the surgical management of congenital heart diseases in African countries free of charge. They had operated a huge number of Cameroonian children with great success. The conclusion was that the child is having a complexe cyanotic congenital heart disease in decompensation that cannot be corrected surgically. A switch with ventricular septal defect closure could not be done due to the swiss cheese aspect of the interventricular septum, FONTAN DCPT could not also be feasible due to advanced pulmonary hypertension. NGG is on medical therapy based on diuretic and angiotensin converting enzyme inhibitors. She is stable and coming for her regular appointed evaluations. The report was done in accordance with the written consent of the child's parents and the ethical principles with respect for human rights (following the «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)»).

RESULTS

The cardiac ultrasound showed an abdominal situs solitus in levocardia, no atrial septal defect, large perimembranous ventricular septal defect (Fig. 1), presence of muscular large apical ventricular septal defect (Fig. 2), normal pulmonary venous return, normal systemic venous return, normal atrio-ventricular, ventriculo-atrial connections, not altered atrioventricular valves, aortic and

дефект міжшлуночкової перегородки (рис. 1), наявність м'язового великого апікального дефекту міжшлуночкової перегородки (рис. 2), нормальне легеневе венозне повернення, нормальне системне венозне повернення, нормальні атріовентрикулярні, шлуночкові та шлуночково-передсердні з'єднання, незмінені атріовентрикулярні клапани, стулки аорти та легеневої артерії зі збереженою морфологічною структурою та функцією, розширений лівий шлуночок зі збереженою систолічною функцією (фракція викиду (ФВ): 75%, дистальна ділянка лівого шлуночка (ДДЛШ): 45 мм), гіпертрофію та зміни за типом «швейцарського сиру» міжшлуночкової перегородки, відсутність обструкції вихідного тракту лівого шлуночка, відсутність обструкції вихідного тракту правого шлуночка, аорту позаду легеневої артерії, що виходить з правого шлуночка, розширений стовбур легеневої артерії, розташований попереду аорти, що виходить з лівого шлуночка, з розширеними гілками (рис. 3), відсутність відкритої артеріальної протоки, відсутність коарктації аорти зліва, відсутність перикардіального випоту. Було зроблено висновок про D-транспозицію магістральних судин, великий перимембранозний дефект міжшлуночкової перегородки, м'язовий дефект міжшлуночкової перегородки, зміни міжшлуночкової перегородки за типом «швейцарського сиру».

pulmonary artery cusps with good morphology, structure and function, dilated left ventricle with good systolic function EF: 75%, LVDD: 45 mm, hypertrophic and swiss cheese aspect of the interventricular septum, no left ventricular outflow obstruction, no right ventricular outflow obstruction, aorta posterior to the pulmonary artery coming from the right ventricle, dilated pulmonary artery trunk situated anterior to the aorta taking from the left ventricle with branches dilated (Fig. 3), no patent ductus arteriosus, no coarctation of the aorta at left, no pericardial effusion. The conclusion of a D transposition of great vessels, a large perimembranous ventricular septal defect, a muscular ventricular septal defect, an aspect of swiss cheese interventricular septum was made.

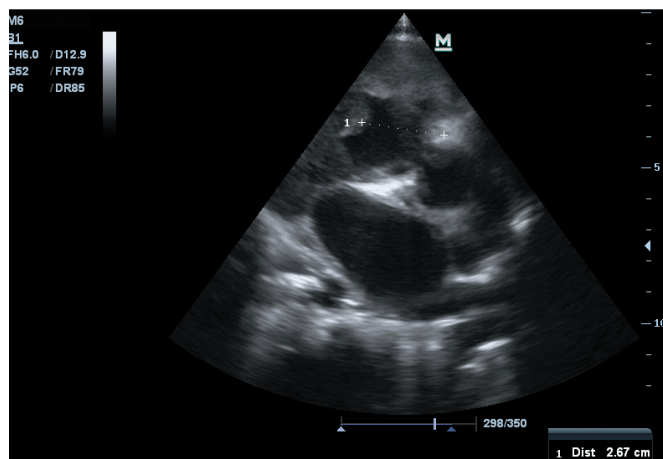


Рис. 1 Великий перимембранозний дефект міжшлуночкової перегородки
Fig. 1. Large perimembranous ventricular septal defect

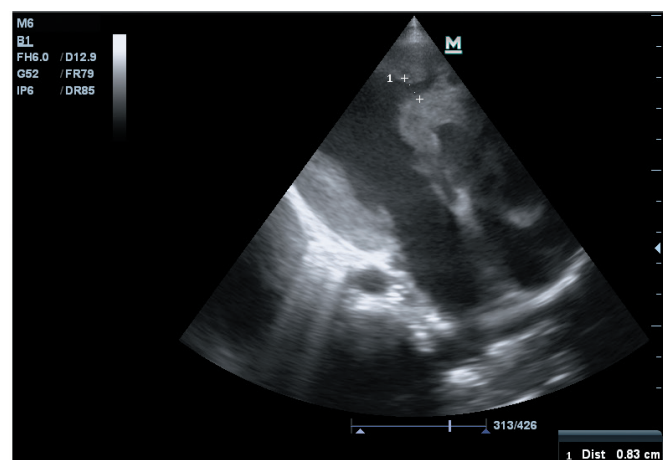


Рис. 2 Великий апікальний дефект міжшлуночкової перегородки
Fig. 2. Large apical ventricular septal defect

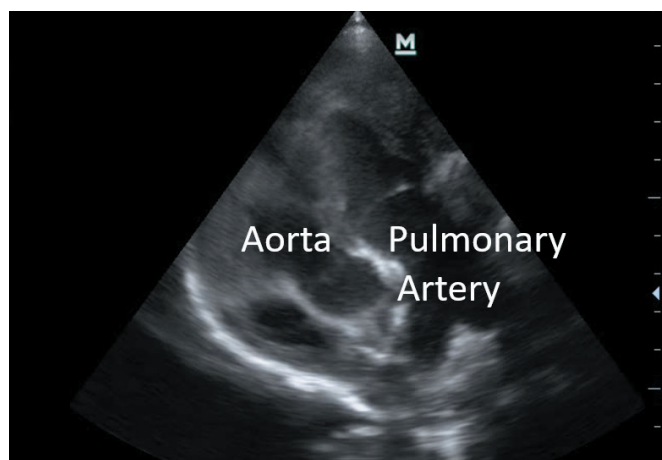


Рис. 3 Початок легеневої артерії та аорти
Fig. 3. Origin of the pulmonary artery and the aorta

ОБГОВОРЕННЯ

Транспозиція великих артерій є поширеною вродженою вадою серця з високим рівнем виживання та добрим довгостроковим результатом, особливо за умови раннього хірургічного втручання в неонатальному періоді [4, 5]. Лікування включає балонну атріосептостомію, інфузію простагландинів та операцію артеріального перемикання протягом перших днів життя. Висока смертність серед новонароджених з даною патологією зумовлена обмеженими ресурсів через брак сучасних діагностичних інструментів та паліативної допомоги. Проте, в деяких рідкісних випадках діти можуть дожити до дорослого віку без хірургічного втручання [6]. У цьому випадку при пізньому зверненні єдиним варіантом лікування є симптоматична медикаментозна терапія, тоді як і проведена повна корекція при пізньому зверненні у пацієнтів з тетрадою Фалло мала хороший результат у деяких випадках [7]. Деякі вроджені вади серця все ще можна успішно лікувати при пізньому зверненні. На жаль, у пацієнтки NGG цього не сталося. Поеднання широкого дефекту міжпередсердної перегородки з інтактною міжшлуночковою перегородкою, можливо, сприяло тривалому виживанню без хірургічного втручання. До факторів, що визначають міжциркуляторне змішування та системне насичення киснем, можна віднести високий легеневий потік, розташування анатомічного сполучення, достатня концентрація гемоглобіну для забезпечення адекватного рівня системного опору та рециркуляційного системного потоку, а також пізній розвиток легенево-судинної гіпертензії [8].

У представленому клінічному випадку множинні дефекти міжшлуночкової перегородки, ймовірно, до цього часу виконували роль захисних чинників. Пренатальна діагностика допомагає в консультуванні, плануванні пологів та післяпологовому веденні для медичних служб, що мають багато ресурсів. В умовах обмежених ресурсів післяпологова діагностика є варіантом норми. Смертність у післяопераційних випадках у країнах, що розвиваються, була пов'язана з нижчими показниками маси тіла/індексу маси тіла для віку за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я та нижчим

DISCUSSION

Transposition of the great arteries is a prevalent congenital heart defect with a high survival rate and a good long-term outcome, especially if managed with early surgical intervention during the neonatal period [4, 5]. The management includes balloon atrioseptostomy, prostaglandin infusion and the arterial switch operation within the first days of life. Mortality is high in neonates with the pathology in limited resources setting due to the lack of diagnostic tools and palliative procedure; nevertheless some rare cases can live until adulthood without surgery [6]. In this case with late presentation, the only treatment option is symptomatic medicamentous, meanwhile total correction was done in some cases in late presentation with tetralogy of Fallot with good results [7]. Some CHDs can still be handle with success at late presentation. Unfortunately it was not the case with NGG. The association with a wide atrial septal defect with intact interventricular septum may have contributed to the long survival without surgery. Factors determining intercirculatory mixing and systemic oxygen saturation may be the high pulmonary flow, the location of the anatomic communication, sufficient hemoglobin concentration to allow an adequate level of systemic resistance and recirculated systemic flow, and the belated development of pulmonary vascular disease [8].

In our case, the multiple interventricular septal defects could have been the protective factors till now. Prenatal diagnosis helps with counseling, planning delivery, and postnatal management for resource-rich health services. In a resource-limited setting, postnatal diagnosis is the norm. Mortality in postsurgical cases in the developing world was associated with lower World Health Organization weight/body mass index-for-age percentile and lower institutional volume of TGA repair [9].

Transposition of the great arteries (TGA), also referred to as complete transposition, is a congenital cardiac malformation characterised by atrioventricular concordance and ventriculoarterial (VA) discordance. The incidence is estimated at 1 in 3,500–5,000 live births, with a male-to-female ratio 1.5 to 3.2:1. In 50% of cases, the VA discordance is an isolated finding. In 10% of cases,

обсягом висококваліфікаційних операцій з відновлення міжшлуночкової перегородки [9].

Транспозиція великих артерій (ТВА), також відома як повна транспозиція, – це вроджена вада серця, що характеризується атріовентрикулярною конкордантністю та шлуноково-артеріальною (ША) дискордантністю. Частота оцінюється в 1 на 3500–5000 новонароджених, зі співвідношенням чоловіків та жінок від 1,5 до 3,2 на 1. У 50% випадків ША дискордантність є ізольованою знахідкою. У 10% випадків ТВА пов'язана з несерцевими вадами. Зв'язок з іншими вадами серця, такими як дефект міжшлуночкової перегородки (ДМЖП) та обструкція вихідного тракту лівого шлуночка, є більш частим і визначає термін виникнення та клінічну маніфестацію, яка складається з ціанозу із застійною серцевою недостатністю або без неї [10]. Початок маніфестації та тяжкість проявів залежать від анатомічних варіантів, які впливають на ступінь оксигенації крові між двома колами кровообігу. Якщо немає обструктивних уражень і є великий ДМЖП, ціаноз може залишатися непоміченим і проявлятися лише під час епізодів плачу або збудження. Ми дійсно спостерігали цю симптоматику у нашому клінічному випадку, коли переважають ознаки застійної серцевої недостатності.

Точна етіологія ВВС залишається невідомою. Як потенційно асоційовані фактори ризику розглядаються гестаційний цукровий діабет, вплив родентицидів і гербіцидів на матір, а також прийом матер'ю антиепілептичних препаратів. Крім цього, було показано, що мутації в гені фактора диференціації росту-1, а саме –генного білка-2, пов'язаного з рецептором гормонів щитоподібної залози, та в гені, що кодує криптинний білок, пов'язані з дискордантними зв'язками ВА, але вони пояснюють меншу частку випадків ТМА. З ембріологічної точки зору існують дві основні теорії: 1) аномальна ротація воронки та 2) аномалія аорто-легеневої перегородки. Її можна включити до патогенетичної групи дефектів латеральності замість конотрункальних аномалій внаслідок міграції ектомезенхімальної тканини [12].

Діагноз ВВС підтверджується ехокардіографією, яка також надає морфологічні деталі, необхідні для майбутнього хірургічного лікування [11]. Пренатальна діагностика за допомогою фетальної ехокардіографії є можливою та бажаною, оскільки вона може покращити раннє неонатальне ведення та знизити смертність. Диференціальна діагностика включає інші причини центрального неонатального ціанозу. Паліативне лікування простагландином E1 та балонна передсердна септостомія, зазвичай, застосовуються невдовзі після народження. Хірургічна корекція проводиться на пізнішому етапі [4]. Відомо, що операція артеріального переключення Джатена є процедурою вибору. Якщо ця операція неможлива, слід застосувати адекватний альтернативний хірургічний підхід. З появою нових та вдосконалених хірургічних методик і післяопераційної інтенсивної терапії довгострокова виживаність у 15-річному віці становить приблизно 90% [5, 9]. Однак, фізична працездатність, когнітивні функції та якість життя можуть бути порушені.

TGA is associated with noncardiac malformations. The association with other cardiac malformations such as ventricular septal defect (VSD) and left ventricular outflow tract obstruction is frequent and dictates timing and clinical presentation, which consists of cyanosis with or without congestive heart failure [10]. The onset and severity depend on anatomical and functional variants that influence the degree of mixing between the two circulations. If no obstructive lesions are present and there is a large VSD, cyanosis may go undetected and only be perceived during episodes of crying or agitation. We really see this description in our case. In these cases, signs of congestive heart failure prevail. The exact aetiology remains unknown. Some associated risk factors (gestational diabetes mellitus, maternal exposure to rodenticides and herbicides, maternal use of antiepileptic drugs) have been postulated. Mutations in growth differentiation factor-1 gene, the thyroid hormone receptor-associated protein-2 gene and the gene encoding the cryptic protein have been shown implicated in discordant VA connections, but they explain only a small minority of TGA cases. The diagnosis is confirmed by echocardiography, which also provides the morphological details required for future surgical management [11]. Prenatal diagnosis by foetal echocardiography is possible and desirable, as it may improve the early neonatal management and reduce morbidity and mortality. Differential diagnosis includes other causes of central neonatal cyanosis. Palliative treatment with prostaglandin E1 and balloon atrial septostomy are usually required soon after birth. Surgical correction is performed at a later stage [4]. Usually, the Jatene arterial switch operation is the procedure of choice. Whenever this operation is not feasible, adequate alternative surgical approach should be implemented. With the advent of newer and improved surgical techniques and post operative intensive care, the long-term survival is approximately 90% at 15 years of age [5, 9]. However, the exercise performance, cognitive function and quality of life may be impaired. From the embryological point of view there are two main theories: 1) the anomalous infundibular rotation, and 2) the anomaly of the aortico-pulmonary septum. It can be included in the pathogenetic group of laterality defects instead of conotruncal abnormalities due to ectomesenchymal tissue migration [12].

ВИСНОВКИ

Повна транспозиція магістральних артерій є складною вродженою вадою серця, при якій відбувається вентрикулоартеріальна дискордантність. У країнах із розвинутою системою охорони здоров'я ПТМА ця вада діагностується у перші дні життя дитини, а радикальна хірургічна корекція виконується в неонатальному періоді. Натомість, у країнах із обмеженим доступом до спеціалізованої кардіохірургії ПТМА все ще може зустрічатися серед старших дітей. При пізньому виявленні даної патології єдиним варіантом лікування є симптоматична терапія.

CONCLUSIONS

Total transposition of great arteries although rare in the developed world can still be seen in the developing world in older children. Symptomatic therapeutical management is the only treatment option of the late presentation of the pathology.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Tantchou Tchoumi J.C., Butera G., Giamberti A., Ambassa J.C., Sadeu J.C. Occurrence and pattern of congenital heart diseases in a rural area of sub-Saharan Africa. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2011. № 22(2). С. 63–66. DOI: <https://doi.org/10.5830/cvja-2010-046>
2. Sessa F., Chisari M., Salerno M., Esposito M., Zuccarello P., Capasso E., et al. Congenital heart diseases (CHDs) and forensic investigations: searching for the cause of death. *Experimental and Molecular Pathology*. 2024. Vol. 137. P. 104907. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2024.104907>
3. Scott M., Neal A.E. Congenital Heart Disease. *Primary Care*. 2021. № 48(3). С. 351–366. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.005>
4. Turon-Viñas A., Riverola-de Veciana A., Moreno-Hernando J., Bartrons-Casas J., Prada-Martínez F.H., Mayol-Gómez J., et al. Characteristics and outcomes of transposition of great arteries in the neonatal period. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2014. Vol. 67, № 2. P. 114–119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.06.017>
5. Fraisse A., Skender N., Nassi C., Gaudart J., Paut O., Camboulives J. Causes de mortalité préopératoire de la transposition des gros vaisseaux. A propos de 2 cas [Causes of preoperative mortality in transposition of great vessels. 2 cases]. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*. 2000. Vol. 93, № 5. P. 653–656. PMID: 10858867
6. Gallego P., Oliver J.M., Benito F., Mesa J.M., Sanz E., Moreno I., et al. Unusual longevity without surgical intervention in complete transposition of the great arteries. *Pediatric Cardiology*. 1998. Vol. 19, № 4. P. 358–360. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002469900323>
7. Tchoumi J.C., Ambassa J.C., Giamberti A., Cirri S., Frogioia A., Butera G. Late surgical treatment of tetralogy of Fallot. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2011. Vol. 22, № 4. P. 179–181. DOI: <https://doi.org/10.5830/CVJA-2010-057>
8. Savly O., Pereira S.S., Ladin P. Complete Transposition of the Great Arteries: 5-Year Experience From a Single Center. *Echocardiography*. 2024. № 41(10). С. e15940. DOI: <https://doi.org/10.1111/echo.15940>
9. Schidlow D.N., Jenkins K.J., Gauvreau K., Croti U.A., Giang D.T.C., Konda R.K., et al. Transposition of the great arteries in the developing world: surgery and outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 69, № 1. P. 43–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.051>
10. Martins P., Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008. № 3. С. 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-27>
11. Kari F.A., Bohnens H., Bierbach B., Bacha E.A., Stiller B., Bauer U. Repair of complex transposition of great arteries: up to 30 years of follow-up. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020. Vol. 109, № 2. P. 555–565. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.09.059>
12. Unolt M., Putotto C., Silvestri L.M., Marino D., Scarabotti A., Massaccesi V., et al. Transposition of great arteries: new insights into the pathogenesis. *Frontiers in Pediatrics*. 2013. Vol. 1. P. 11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2013.00011>
13. Xu J., Li Q., Deng L., Xiong J., Cheng Z., Ye C. Global, regional, and national epidemiology of congenital heart disease in children from 1990 to 2021. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025. Vol. 12. P. 1522644. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1522644>
14. Schlein J., Ungerböck C., Tertschnig D., Kaider A., Karner B., Atteneder C., et al. Long-term outcomes after arterial switch operation for dextro-transposition of the great arteries – 30-year single-center experience. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14, № 9. P. 3160. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14093160>
15. Cucerea M., Ognean M.L., Pinzariu A.C., Simon M., Suciu L.M., Ghiga D.V., et al. Effects of prostaglandin E1 and balloon atrial septostomy on cerebral blood flow and oxygenation in newborns diagnosed with transposition of the great

REFERENCES

1. Tantchou Tchoumi JC, Butera G, Giamberti A, Ambassa JC, Sadeu JC. Occurrence and pattern of congenital heart diseases in a rural area of sub-Saharan Africa. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2011;22(2):63–6. DOI: <https://doi.org/10.5830/cvja-2010-046>
2. Sessa F, Chisari M, Salerno M, Esposito M, Zuccarello P, Capasso E, et al. Congenital heart diseases (CHDs) and forensic investigations: searching for the cause of death. *Experimental and Molecular Pathology*. 2024;137:104907. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2024.104907>
3. Scott M, Neal AE. Congenital heart disease. *Primary Care*. 2021;48(3):351–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.005>
4. Turon-Viñas A, Riverola-de Veciana A, Moreno-Hernando J, Bartrons-Casas J, Prada-Martínez FH, Mayol-Gómez J, et al. Characteristics and outcomes of transposition of great arteries in the neonatal period. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2014;67(2):114–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.06.017>
5. Fraisse A, Skender N, Nassi C, Gaudart J, Paut O, Camboulives J. Causes de mortalité préopératoire de la transposition des gros vaisseaux. A propos de 2 cas [Causes of preoperative mortality in transposition of great vessels. 2 cases]. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*. 2000;93(5):653–6. PMID: 10858867
6. Gallego P, Oliver JM, Benito F, Mesa JM, Sanz E, Moreno I, et al. Unusual longevity without surgical intervention in complete transposition of the great arteries. *Pediatric Cardiology*. 1998;19(4):358–60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002469900323>
7. Tchoumi JC, Ambassa JC, Giamberti A, Cirri S, Frogioia A, Butera G. Late surgical treatment of tetralogy of Fallot. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2011;22(4):179–81. DOI: <https://doi.org/10.5830/CVJA-2010-057>
8. Savly O, Pereira SS, Ladin P. Complete transposition of the great arteries: 5-year experience from a single center. *Echocardiography*. 2024;41(10):e15940. DOI: <https://doi.org/10.1111/echo.15940>
9. Schidlow DN, Jenkins KJ, Gauvreau K, Croti UA, Giang DTC, Konda RK, et al. Transposition of the great arteries in the developing world: surgery and outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(1):43–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.051>
10. Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;3:27. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-27>
11. Kari FA, Bohnens H, Bierbach B, Bacha EA, Stiller B, Bauer U. Repair of complex transposition of great arteries: up to 30 years of follow-up. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020;109(2):555–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.09.059>
12. Unolt M, Putotto C, Silvestri LM, Marino D, Scarabotti A, Massaccesi V, et al. Transposition of great arteries: new insights into the pathogenesis. *Frontiers in Pediatrics*. 2013;1:11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2013.00011>
13. Xu J, Li Q, Deng L, Xiong J, Cheng Z, Ye C. Global, regional, and national epidemiology of congenital heart disease in children from 1990 to 2021. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1522644. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1522644>
14. Schlein J, Ungerböck C, Tertschnig D, Kaider A, Karner B, Atteneder C, et al. Long-term outcomes after arterial switch operation for dextro-transposition of the great arteries – 30-year single-center experience. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(9):3160. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14093160>
15. Cucerea M, Ognean ML, Pinzariu AC, Simon M, Suciu LM, Ghiga DV, et al. Effects of prostaglandin E1 and balloon atrial septostomy on cerebral blood flow and oxygenation in newborns diagnosed with transposition of the

- arteries. *Biomedicine*. 2024. Vol. 12, № 9. P. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicine12092018>
16. Szymanski M.W., Sharma S., Kritzmire S.M., Thomas A., Goyal A. Transposition of the great arteries. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538434/>
17. Das D., Dutta N., Das S., Ghosh S., Chowdhuri K.R. Late presentation of congenital heart diseases in low- and middle-income countries: impact on outcomes. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2025. Vol. 41, № 6. P. 704–717. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12055-024-01771-0>
18. Ali S.K.M., Elsheikh A., Alhassan M.A. Immediate and intermediate-term outcomes of infants with transposition of great arteries who underwent balloon atrial septostomy in Sudan. *Global Heart*. 2025. № 20(1). C. 5. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.1387>
19. Wu Q., Shi L., Chen R., Xing Q. Biventricular surgical repair of “Swiss cheese” ventricular septal defects with two-patch and right ventricle apex excluding technique: preliminary experience and clinical results. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2021. № 16. C. 33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01399-w>
20. Syamasundar Rao P. Diagnosis and management of ventricular septal defects. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2024. № 25(11). C. 411. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm2511411>
- great arteries. *Biomedicine*. 2024;12(9):2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicine12092018>
16. Szymanski MW, Sharma S, Kritzmire SM, Thomas A, Goyal A. Transposition of the great arteries. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538434/>
17. Das D, Dutta N, Das S, Ghosh S, Chowdhuri KR. Late presentation of congenital heart diseases in low- and middle-income countries: impact on outcomes. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2025;41(6):704–17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12055-024-01771-0>
18. Ali SKM, Elsheikh A, Alhassan MA. Immediate and intermediate-term outcomes of infants with transposition of great arteries who underwent balloon atrial septostomy in Sudan. *Global Heart*. 2025;20(1):5. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.1387>
19. Wu Q, Shi L, Chen R, Xing Q. Biventricular surgical repair of “Swiss cheese” ventricular septal defects with two-patch and right ventricle apex excluding technique: preliminary experience and clinical results. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2021;16:33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01399-w>
20. Syamasundar Rao P. Diagnosis and management of ventricular septal defects. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2024;25(11):411. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm2511411>

Перспективи подальших досліджень

Доцільно було б запровадити реєстр вроджених вад серця з мінімальним набором даних (вік на момент діагнозу, SpO₂, тип вади, ключові Ехо-параметри, оцінка операбельності, маршрут і події протягом 12 міс) для виявлення проблемних місць профільної допомоги.

Конфлікт інтересів

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

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що при підготовки клінічного випадку використані дані первинної медичної документації. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, «Етичних принципів медичних досліджень за участю людини» та «Універсальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту (ChatGPT-5) у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту (GAIDeT, 2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання 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

Prospects for further research

It would be advisable to establish a congenital heart disease registry with a minimum data set (age at diagnosis, SpO₂, defect type, key echocardiographic parameters, assessment of operability, care/referral pathway and 12-month events) to identify bottlenecks in specialized care.

Conflict of interest

The authors of this manuscript explicitly declare that they have no actual or potential conflicts of interest related to the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or any other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject of the submitted materials, or that sponsored the research.

Funding information

Written informed consent for publication of the case details and accompanying images was obtained from the child's parents/guardians. The case description and data handling were conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects and the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO).

Use of Artificial Intelligence

The authors of this manuscript explicitly acknowledge the use of generative artificial intelligence tools (ChatGPT-5) in the preparation of this work. According to the Generative AI Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), under full human supervision, the tasks of editing and translation were delegated. For this purpose, ChatGPT-5 (OpenAI, June 2025 release) was employed. All outputs generated by this tool were carefully reviewed, edited, and approved by the authors, who take full responsibility for the content and conclusions of the

та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного ШІ не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати.

publication. Generative AI tools are not listed as authors and do not bear responsibility for the final results.

Подяка

Дякуємо організації Mécénat Chirurgie Cardiaque за допомогу в забезпеченні безоплатних операцій на відкритому серці для камерунських дітей у провідних європейських центрах.

Acknowledgments

Thanks to Mecenats de chirurgie cardiaque for their help in providing free open heart surgery procedures in Cameroonian children in famous European centers.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Нюкеу Діомеде Нджінкуї – лікар, педіатр-неонатолог, асистент-лектор кафедри педіатрії, дитячого і підліткового здоров'я, Факультет медицини та фармацевтичних наук Університету Дшанг, м. Дшанг, Камерун;
е-mail: dnoukeu@yahoo.fr
моб.: + 23 (769) 524-00-44

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

Тантчу Чумі Жак Кабрал – кандидат медичних наук, кардіолог Кардіологічного центру Католицької загальної лікарні Св. Єлизавети, Шісонг, Північно-Західний регіон, м. Кумбо, Камерун;
е-mail: tantchouj@yahoo.fr
моб.: +23 (768) 190-47-64

Внесок автора: корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Noukeu Diomede Njinkui – Physician, pediatrician-neonatologist, assistant lecturer of the Department of Pediatrics, Child and Adolescent Health, Faculty of Medicine and Pharmaceutical Sciences of the University of Dschang, Dschang, Cameroon;
e-mail: dnoukeu@yahoo.fr
tel.: + 23 (769) 524-00-44

Author's contribution: formulation of the study aim, conducting experimental research, analysis of the obtained data, and their statistical processing.

Tantchou Tchoumi Jacques Cabral – Candidate of Medical Sciences, cardiologist of the Cardiac Centre of the St. Elizabeth Catholic General Hospital, Shisong, Kumbo, Northwest Region, Cameroon;
е-mail: tantchouj@yahoo.fr
tel.: +23 (768) 190-47-64

Author's contribution: adjustment of the performed work, analysis of the obtained results.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
06.06.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-11>
УДК: 615. 832.9+616-006+616.8-009.7



Кріоабляція аденогіпофіза у лікуванні рефрактерного больового синдрому у хворих з інтрацеребральними, вісцеральними метастазами (клінічні випадки)

Циганков О.В.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0200-8690>, e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua

Чиж М.О.², <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net

Матвієнко М.С.³, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

Гладких Ф.В.^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини

Національної академії наук України, Харків, Україна

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

⁴Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of refractory pain syndrome in patients with intracerebral and visceral metastases (clinical cases)

Tsyhankov O.V.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0200-8690>, e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua

Chyzh M.O.², <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net

Matvieienko M.S.³, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

Hladkykh F.V.^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹Kharkiv National Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University

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

⁴State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

метастатична меланома, рефрактерний онкологічний біль, кріоабляція аденогіпофіза (кріогіпофізектомія), селективна стереотаксична нейрохірургія, паліативна анальгезія, якість життя, клінічний випадок.

Для кореспонденції:

Циганков Олександр Васильович
Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, кафедра нейрохірургії;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua

© Циганков О.В., Чиж М.О.,
Матвієнко М.С., Гладких Ф.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хронічний рефрактерний біль спостерігається майже у половини онкопациєнтів IV стадії, суттєво знижуючи якість життя та зумовлюючи потребу в нових ефективних підходах до знеболення.

Мета роботи – ретроспективна оцінка ефективності селективної стереотаксичної трансназальної трансфеноїдальної кріоабляції аденогіпофіза як методу лікування рефрактерного больового синдрому та її впливу на якість життя пацієнтів із дисемінованою/рецидивною меланою шкіри IV стадії з наявними інтрацеребральними та вісцеральними метастазами.

Матеріали та методи. У роботі проаналізовано два клінічні випадки рефрактерного больового синдрому у пацієнок 44 та 52 років з меланою шкіри IV стадії та множинними метастазами (інтрацеребральними, лімфатичними, кістковими, плевральними). З метою зменшення загрози життю та досягнення пролонгованої анальгезії проведено краніотомії з тотальним видаленням метастазів та мікро-нейрохірургічні втручання. Операції виконано в 2012–2015 рр. Біль оцінювали за шкалою NRS, якість життя – за модифікованою ESAS-R; моніторинг проводили до та після втручання – на етапах 6–12 год, 3 доби, 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36 місяців.

Результати. До втручання інтенсивність болю за шкалою NRS становила 6–8 балів, після мікронейрохірургічного втручання знижувалась до 1–3 балів у перші 12 годин і утримувалась на рівні 0–2 балів до 36 місяців. Показники якості життя за шкалою ESAS-R зменшились з 24–39 до 0–12 балів упродовж спостереження. Зафіксовано

тривале зниження больового синдрому та стійке покращення якості життя протягом 3-х років після втручання.

Висновки. Селективна стереотаксична кріоабляція аденогіпофіза забезпечує тривале полегшення болю та покращення якості життя у пацієнток із меланою IV стадії з метастазами, рефрактерними до стандартної терапії.

Для цитування:

Циганков О.В., Чиж М.О., Матвієнко М.С., Гладких Ф.В. Кріоабляція аденогіпофіза у лікуванні рефрактерного больового синдрому у хворих з інтрацеребральними, вісцеральними метастазами (клінічні випадки). *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025. Т. 33. № 4(55). С. 652–666. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-11>

Keywords:

metastatic melanoma, refractory cancer pain, pituitary cryoablation/ cryohypophysectomy, stereotactic neurosurgery, palliative care, quality of life, case report.

For correspondence:

Tsyhankov Oleksandr Vasylovych
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine,
Department of Neurosurgery;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ov.tsyhankov@knu.edu.ua

© Tsyhankov O.V., Chyzh M.O.,
Matvieienko M.S., Hladkykh F.V., 2025

РЕЗЮМЕ

Background. Chronic refractory pain is observed in nearly half of patients with stage IV cancer, significantly reducing quality of life and necessitating novel effective analgesic approaches.

Purpose – to retrospectively assess the effectiveness of selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis as a treatment for refractory pain syndrome and its impact on quality of life in female patients with stage IV disseminated/ recurrent cutaneous melanoma and existing intracerebral and visceral metastases.

Materials and Methods. This study analyzed two clinical cases of refractory pain syndrome in women aged 44 and 52 with stage IV cutaneous melanoma and multiple metastases (intracerebral, lymphatic, bone, pleural). To reduce life-threatening risks and achieve prolonged analgesia, craniotomies with total metastasis removal and microneurosurgical interventions were performed. Surgeries were conducted in a neurosurgical clinic between 2012 and 2015. Pain was assessed using the Numerical Rating Scale (NRS), and quality of life was evaluated using the modified ESAS-R. Monitoring was performed pre- and post-intervention at 6–12 hours, 3 days, and 1, 3, 6, 12, 18, 24, and 36 months.

Results. Before the intervention, pain intensity ranged from 6 to 8 points on the NRS. Following microneurosurgical treatment, pain decreased to 1–3 points within the first 12 hours and remained at 0–2 points for up to 36 months. Quality of life scores (ESAS-R) declined from 24–39 to 0–12 points over the observation period. A sustained reduction in pain and stable improvement in quality of life were observed throughout the 3-year follow-up.

Conclusions. Selective stereotactic cryoablation of the adenohypophysis provides long-term pain relief and improves quality of life in patients with stage IV melanoma and metastases refractory to standard therapy.

For citation:

Tsyhankov OV, Chyzh MO, Matvieienko MS, Hladkykh FV. Cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of refractory pain syndrome in patients with intracerebral and visceral metastases (clinical cases). *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(4(55)):652–666. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-11>

ВСТУП

Меланома є злоякісним новоутворенням з вкрай агресивним пербігом. Її характеризує висока проліферативна активність, схильність до швидкого регіонарного та віддаленого метастазування. Більш ніж у 70% випадків меланома призводить до летального кінця [1]. Американські онкологи прогнозують, що до 2040 року меланома шкіри (МШ) займе перше місце у структурі захворюваності серед чоловіків та четверте місце у жінок, поступаючи раку грудної залози, легенів, ендометрія [2]. Лікування дисемінованої меланоми залишається важким завданням, вона є солідною пухлиною з найбільшою кількістю мутацій і злоякісні клітини легко обходять імунну систему [3]. Через свою гетерогенність та високий потенціал метастазування дисемінована меланома протягом багатьох років характеризується обмеженою відповіддю на хірургічні, ще менше променеві методи лікування (променева терапія усього мозку (WBRT))

INTRODUCTION

Melanoma is a malignant neoplasm with an extremely aggressive clinical course. It is characterized by high proliferative activity and a strong propensity for rapid regional and distant metastasis. More than 70% of melanoma cases result in a fatal outcome [1]. According to projections by American oncologists, by 2040, cutaneous melanoma (CM) will rank first among all cancers in men and fourth in women, following breast, lung, and endometrial cancers [2].

The treatment of disseminated melanoma remains a major clinical challenge. As a solid tumor with one of the highest mutational burdens, melanoma cells easily evade immune surveillance [3]. Due to its heterogeneity and high metastatic potential, disseminated melanoma has long demonstrated limited responsiveness to surgical interventions, and even less to radiotherapy—particularly whole-brain radiotherapy (WBRT)—as well as to systemic therapies, including immune checkpoint inhibitors (ICIs)

та системне медикаментозне лікування, що включає інгібітори імунних контрольних точок (ICI), таргетну терапію інгібіторами BRAF та MEK (метод лікування раку, який спрямований на певні молекули в ракових клітинах, а саме на білки BRAF та MEK) [4–6]. Пацієнти, у яких хірургічне видалення метастазів головного мозку (МГМ) застосовувалось в якості першого вибору лікування, мали кращу загальну виживаність (ЗВ) – 10,9 міс, тоді як пацієнти, які отримували WBRT, мали гірший результат щодо загальної виживаності – 3,4 міс. Післяопераційна стереотаксична радіохірургія (SRS – stereotactic radiosurgery) не покращувала виживання чи локальний контроль після хірургічного видалення МГМ [7]. Системну протипухлинну терапію рекомендують проводити у хворих з невеликими, безсимптомними МГМ. У пацієнтів з симптомними МГМ протипухлинну лікувальну терапію рекомендовано проводити у комбінації з локальним лікуванням МГМ. До локальних методів лікування відносять: нейрохірургічне, дистанційну променеву терапію, стереотаксичну радіотерапію, опромінювання усього головного мозку. Для планування лікування потрібно знати розміри метастазів, їх кількість, локалізацію та функціональний статус хворого за шкалою Карновського або ECOG [8]. Нейрохірургічне видалення МГМ дозволяє зменшити неврологічну симптоматику, зберегти функціональний статус, покращити якість життя та збільшити ЗВ хворого. Можливість видалення МГМ залежить від їх локалізації та кваліфікації нейрохірурга. Нейрохірургічне лікування у разі множинних МГМ в окремих випадках дає покращення якості життя, але не збільшує ЗВ [5].

Комбінація різних варіантів локальної та системної терапії дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів з МГМ. Локальна променева терапія у поєднанні з системною терапією видалених МГМ меланоми знижує частоту рецидивів. При цьому статус мутації BRAF корелює з найгіршими результатами [9].

Нейрохірургічне видалення МГМ знімає загрозу життю, нівелює загально-мозкові та локальні неврологічні симптоми у пацієнтів, але не гарантує якісне життя. Відсів метастазів у вісцеральні органи дисемінованої меланоми шкіри IV стадії, особливо при метастазуванні меланоми у кістки, дає больовий синдром який стає основною проблемою пацієнта, його турбує постійний, інтенсивний біль. Больовий синдром у онкопацієнтів не виконує ніякої захисної функції, він знищує адаптацію, викликає стрес та значно знижує якість життя. Американські фахівці запропонували такі критерії знеболення: пацієнт не відчуває біль, при цьому він може підтримувати щоденну активність залежно від загального фізичного стану, побічні ефекти знеболюючих мінімізовано (наприклад, у додаток до опіоїдних анальгетиків, призначені засоби від закрепку); немає залежності від ліків [10]. Оновлені у 2018 році рекомендації BOO3 зі знеболення підкреслюють важливість комплексної терапії. Крім «Сходів знеболювання», психологічної, соціальної та духовної допомоги, потрібні також інші методи терапії онкологічного болю [11].

Близько 32% онкологічних пацієнтів відчувають біль, який не піддається адекватному купіруванню. За підрахунками у 10–20% пацієнтів із IV стадією

and targeted therapies involving BRAF and MEK inhibitors (therapies that specifically target BRAF and MEK proteins within tumor cells) [4–6].

Patients who underwent surgical resection of brain metastases (BM) as a first-line treatment showed better overall survival (OS), with a median OS of 10.9 months, compared to 3.4 months in patients who received WBRT alone. Postoperative stereotactic radiosurgery (SRS) did not significantly improve survival or local control after surgical BM removal [7].

Systemic antitumor therapy is generally recommended for patients with small, asymptomatic BM. In patients with symptomatic BM, systemic therapy should be combined with local treatment approaches. Local treatment options include neurosurgical intervention, external beam radiotherapy, stereotactic radiotherapy, and whole-brain irradiation. Treatment planning should consider the size, number, and location of metastases, as well as the patient's functional status according to the Karnofsky or ECOG performance scale [8].

Surgical resection of brain metastases may alleviate neurological symptoms, preserve functional status, improve quality of life, and extend OS. However, the feasibility of BM resection depends on their localization and the neurosurgeon's expertise. In select cases of multiple brain metastases, neurosurgical intervention may improve quality of life but does not necessarily increase overall survival [5].

The combination of various local and systemic therapy modalities enhances treatment efficacy in patients with brain metastases (BM) from melanoma. Local radiotherapy combined with systemic treatment following surgical removal of melanoma BM reduces recurrence rates. Notably, the presence of a BRAF mutation is associated with poorer outcomes [9].

Neurosurgical resection of BM eliminates life-threatening conditions and alleviates both general and focal neurological symptoms; however, it does not necessarily guarantee improved quality of life. In stage IV disseminated cutaneous melanoma, visceral metastases—particularly those involving bone—often result in severe pain, which becomes the predominant concern for the patient. This pain is persistent, intense, and no longer serves any protective function. Instead, it impairs adaptation, induces stress, and significantly reduces quality of life. American experts have proposed specific criteria for effective cancer pain management: the patient should be pain-free and able to maintain daily activities according to their physical condition; side effects of analgesics should be minimized (e.g., prescribing laxatives along with opioids); and there should be no psychological dependence on medication [10]. The 2018 revision of the WHO guidelines for cancer pain management emphasizes the importance of comprehensive, multimodal therapy. In addition to the traditional «analgesic ladder», supportive psychological, social, and spiritual care—as well as other interventional methods for treating oncologic pain—are recommended [11].

Approximately 32% of oncology patients experience pain that is not adequately controlled. It is estimated that in 10–20% of patients with stage IV disease and multiple metastases, systemic analgesics and opioids are ineffective for pain control. This type of pain is known as refractory pain or refractory pain syndrome

захворювання та множинними метастазами системні анальгетики та опіоїди виявляються неефективними для контролю болю. Такий тип болю відомий як рефрактерний біль або рефрактерний больовий синдром (РБС). Окремі клініцисти вважають, що трирівневі сходи знеболення, запропоновані ВООЗ, не відповідають темпам розвитку онкології та досліджень у сфері болю. Коли медикаментозна терапія виявляється неефективною виникає потреба у четвертому «інтервенційному» рівні, який включає різноманітні методи знеболення, зокрема кріоабляцію [12]. На думку деяких авторів за останні 50 років не було досягнуто значних успіхів у лікуванні онкологічного болю. Застосування в онкології фізичних методів, зокрема кріодеструкції або кріоабляції, які впливають як на пухлину та метастази, так і на організм у цілому, вважається вельми перспективним [13]. Кріодеструкцію та інші втручання на гіпофізі почали активно застосовувати для лікування рефрактерного больового синдрому у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на IV стадії [14]. Отже, рефрактерний больовий синдром, що супроводжує поширені форми меланому, суттєво погіршує якість життя пацієнтів. В умовах неефективності традиційної анальгезії зростає актуальність застосування інтервенційних методів, зокрема кріоабляції як перспективного напрямку поліпшення паліативної допомоги таким хворим.

Мета роботи – на прикладі клінічних випадків продемонструвати ефективність селективної стереотаксичної трансназальної трансфеноїдальної кріоабляції аденогіпофіза (ССТТКА) як методу лікування рефрактерного больового синдрому та її впливу на якість життя пацієнток із дисемінованою/рецидивною меланомою шкіри IV стадії з наявними інтрацеребральними та вісцеральними метастазами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період 2012–2015. років дослідження методом ССТТКА з ендоскопією прооперовано 2-х пацієнток віком 44 та 52 роки із дисемінованою/рецидивною меланомою шкіри IV стадії з наявними інтрацеребральними та вісцеральними метастазами у нейрохірургічному відділенні бази кафедри нейрохірургії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

У передопераційному періоді хворі пройшли стандартне комплексне обстеження: клінічне, лабораторне, функціональне та визначення рівня гормонів гіпофіза у крові. Пацієнткам виконано комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію головного мозку, рентгенологічне дослідження придаткових та основної пазух. Передопераційне стереотаксичне планування осередків кріодеструкції дозволяє уникнути небажаного пошкодження функціонально значимих зон мозку. Хворі попередньо консультовані лікарями – терапевтом, неврологом, отоларингологом, онкологом, рентгенологом, ендокринологом та імунологом. Термін нагляду після операції 21–36 міс.

Методика мікрооперативного втручання – селективної стереотаксичної трансназальної трансфеноїдальної кріоабляції гіпофіза детально представлена в нашій попередній роботі [14].

(RPS). Some clinicians argue that the traditional three-step analgesic ladder proposed by the WHO no longer meets the pace of advances in oncology and pain research. When pharmacological therapy fails, a fourth «interventional» step is required, which includes various invasive pain management strategies, including cryoablation [12]. According to some authors, little progress has been made in the treatment of cancer-related pain over the past 50 years. The use of physical methods in oncology, particularly cryodestruction or cryoablation—which affect both tumor/metastases and the body as a whole—is considered highly promising [13]. Cryodestruction and other interventions targeting the pituitary gland have been increasingly used for the treatment of refractory pain syndrome in patients with stage IV malignancies [14]. Therefore, refractory pain syndrome accompanying advanced forms of melanoma significantly impairs patients' quality of life. In cases where conventional analgesia proves ineffective, the relevance of interventional approaches—particularly cryoablation—as a promising direction for improving palliative care is growing.

Objective – to demonstrate, through a clinical case, the effectiveness of selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis (SSTTCA) as a method for treating refractory pain syndrome and its impact on quality of life in female patients with stage IV disseminated or recurrent cutaneous melanoma accompanied by intracerebral and visceral metastases.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Between 2012 and 2015, two female patients aged 44 and 52 years with stage IV disseminated/recurrent cutaneous melanoma and confirmed intracerebral and visceral metastases underwent selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation (SSTTCA) of the adenohypophysis with endoscopic assistance. The procedures were performed at the Neurosurgery Department of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region (MMCC-NR), the clinical base of the Department of Neurosurgery at Kharkiv National Medical University.

In the preoperative period, all patients underwent a standard comprehensive evaluation, including clinical, laboratory, and functional assessments, along with pituitary hormone level testing. Imaging studies included brain computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and radiographic examination of the paranasal and sphenoid sinuses.

Preoperative stereotactic planning of cryoablation targets was performed to prevent injury to functionally significant brain areas. All patients were evaluated by a multidisciplinary team, including a general physician, neurologist, otolaryngologist, oncologist, radiologist, endocrinologist, and immunologist. The postoperative follow-up period extended 21–36 months.

Стан пацієнток (рівень болю) перед втручанням та знеболюючий ефект визначали за візуально-аналоговою цифровою шкалою оцінки болю (Numeric rating Scale for pain – NRS).

The technique of microoperative intervention–selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the pituitary gland–has been described in detail in our previous work [14].

The patients' condition (pain level) prior to the intervention and the analgesic effect were assessed using the Visual Analog Numeric Rating Scale for pain (NRS).

РЕЗУЛЬТАТИ

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Ю., 44 роки, госпіталізована до нейрохірургічного відділення зі скаргами на виражений головний біль (NRS 7–8), нудоту, погіршення зору й пам'яті, порушення мовлення, хиткість ходи та слабкість у правих кінцівках. Загальний стан – ECOG 1–2.

Анамнез життя – без суттєвих обтяжень. Чотири тижні тому в онкоцентрі виявлено підшкірний метастаз меланоми лівої бічної поверхні шиї, планувалось його видалення, однак неврологічна симптоматика швидко прогресувала.

Анамнез захворювання: встановлений та верифікований діагноз – дисемінуюча/рецидивна меланома шкіри (середньо-латеральної поверхні шиї зліва) з множиними інтрацеребральними, вісцеральними метастазами. Вісцеральні метастази: підшкірні шиї зліва, регіонарні лімфовузли шиї, плевра зліва (linea mamillaris на рівні 2-5 ребер); ребра (2,3, linea mamillaris – sternalis) зліва; хребет (C-7, Th-2,4); права надниркова залоза (T4N3M1a,b,c.R2).

На момент знаходження в нейрохірургічній клініці у соматичному стані спостерігалися: періодичні коливання артеріального тиску, температури тіла, епізоди аритмії. У неврологічному статусі: рівень свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ) – 12–13 балів; мінлива анізокорія справа та парез погляду догори; легкий правобічний геміпарез. Хворій виконано магнітно-резонансну томографію головного мозку (ГМ). У медіо-базальному відділі скроневої частки зліва визначали новоутворення з ознаками на крововилив – 30 x 30 x 35 мм та ознаками скронево-тенторіальної дислокації ГМ, у ділянці полюса лівої потиличної частки ГМ на межі сірої та білої речовини виявлено округле новоутворення – 30 мм у діаметрі.

Лікувальна тактика. Нейрохірургічний етап (день 1). Терміново виконано дві стандартні краніотомії (скронева й потилична). Зі скроневої частки тотально видалено 60 мл метастатичної тканини темно-синюшного кольору; з потиличної – утвір діаметром 30 мм одним блоком. Операція тривала приблизно 10 годин; післяопераційно – регрес внутрішньочерепної гіпертензії та ослаблення неврологічних проявів, за цифрову рейтингову шкалу болю NRS знизилася до 3–4.

Для подальшого лікування й анальгезії пацієнтку направлено до Харківського обласного онкодиспансеру (день 5).

Нейромодулювальне втручання (місяць 1). Через відновлення інтенсивного больового синдрому (NRS 7), попри ескаляцію опіоїдної терапії (морфін пероральний до 30 мг/добу + ад'ювантна анальгезія), було проведено

RESULTS

Case Report 1

A 44-year-old woman (Patient Y.) was admitted to the neurosurgery clinic with complaints of severe headache (NRS 7–8), nausea, visual and memory impairment, speech disturbances, unsteady gait, and weakness in the right limbs. Her general condition corresponded to ECOG performance status 1–2.

Medical history was unremarkable. Four weeks prior, a subcutaneous metastatic lesion of melanoma was diagnosed on the left lateral side of the neck at the oncology center. Surgical removal was planned, but neurological symptoms progressed rapidly.

Disease history. The diagnosis of disseminated/recurrent cutaneous melanoma (left mid-lateral neck region) with multiple intracerebral and visceral metastases was established and histologically confirmed.

Visceral metastases included: subcutaneous metastases in the left side of the neck; regional cervical lymph nodes; left pleura (linea mamillaris, ribs 2–5); ribs 2–3 (left, linea mamillaris–sternalis); vertebrae (C7, Th2, Th4); right adrenal gland.

Clinical staging: T4N3M1a,b,c.R2.

At the time of admission to the neurosurgery department, the patient presented with fluctuating blood pressure and body temperature, as well as episodes of arrhythmia.

Neurological examination revealed: Glasgow Coma Scale (GCS) score of 12–13; intermittent anisocoria on the right; upward gaze paresis; and mild right-sided hemiparesis.

Brain MRI revealed a lesion with hemorrhagic signs in the left medio-basal temporal lobe measuring 30x30x35 mm, along with signs of temporotentorial brain displacement. An additional round lesion measuring 30 mm in diameter was identified at the junction of gray and white matter in the pole region of the left occipital lobe.

Treatment Strategy. Neurosurgical stage (Day 1). The patient underwent urgent dual craniotomy (temporal and occipital). A total of 60 mL of dark-bluish metastatic tissue was resected from the temporal lobe, and a 30 mm occipital mass was removed en bloc. The procedure lasted approximately 10 hours. Postoperatively, there was regression of intracranial hypertension and improvement of neurological symptoms. Pain intensity, measured using the Numeric Rating Scale (NRS), decreased to 3–4 points.

For further treatment and pain control, the patient was referred to the Kharkiv Regional Oncology Dispensary (Day 5).

Neuromodulatory intervention (Month 1). Due to the recurrence of severe pain (NRS score of 7), despite escalation of opioid therapy (oral morphine up to 30 mg/day plus adjuvant analgesia), the patient underwent

ССТТКА: трансназально-транссфеноїдальний доступ, один цикл заморожування рідким азотом (-196°C) протягом ≈ 2 хвилин під нейронавігацією.

Результати та подальший перебіг. Для спостереження за динамікою больового синдрому та якості життя ми використовували цифрову рейтингову шкалу болю NRS та шкалу якості життя ESAS-R у нашій модифікації. Для зручності ми об'єднали ці 2 опитувальники. Динаміка регресу болю та зміни якості життя до втручання та після через 6–12 годин і далі протягом 36 місяців відображені на рисунку 1 та таблиці 1.

Selective Stereotactic Transnasal Transsphenoidal Cryoablation (SSTTCA) of the adenohypophysis. The procedure involved a transnasal–transsphenoidal approach with a single cryoablation cycle using liquid nitrogen (-196°C) for approximately 2 minutes under neuronavigation guidance.

Outcomes and follow-up. To assess pain dynamics and quality of life, we employed the Numeric Rating Scale (NRS) and a modified version of the Edmonton Symptom Assessment System Revised (ESAS-R). For convenience, we combined both tools into a unified assessment. The dynamics of pain reduction and quality of life improvements before the intervention, at 6–12 hours postoperatively, and throughout the 36-month follow-up are shown in Figure 1 and Table 1.

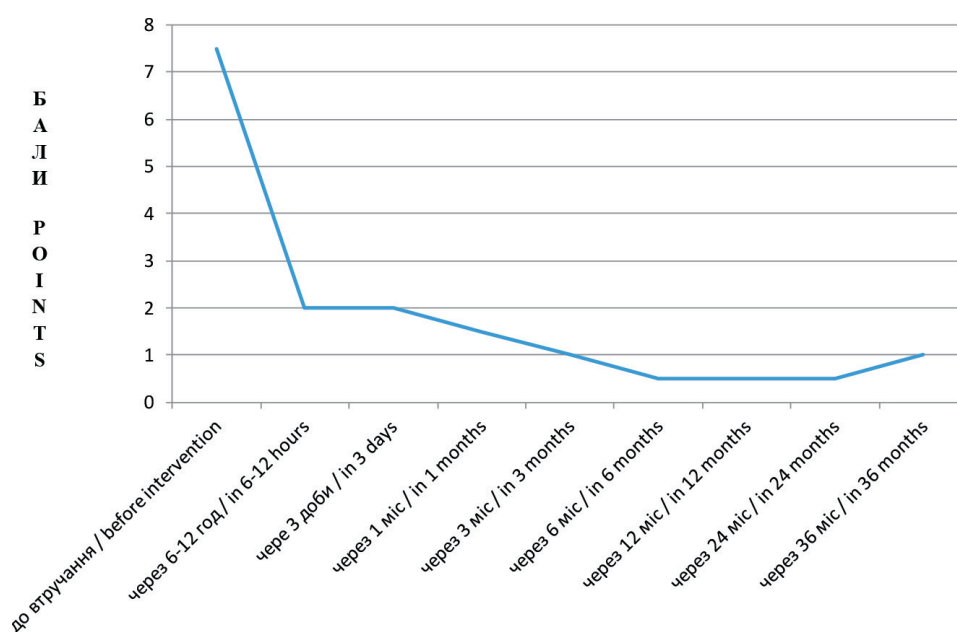


Рис. 1. Динаміка середніх показників болю за шкалою NRS у пацієнтки до та після ССТТКА
Fig. 1. Dynamics of average pain scores on the NRS scale in the patient before and after SSTTCA

Після втручання інтенсивність болю зменшилася з дуже сильного рівня (7–8 балів за NRS перед процедурою) до помірного або легкого (1–3 бали) вже у перші 6–12 годин, а протягом наступних трьох років коливалася у межах 0–2 балів, що відповідає мінімальному або епізодичному болю. Опіоїди було відмінені упродовж 72 год після втручання, підтримувальна терапія – лише нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) за потреби. Через 36 місяців – ECOG 0–1, больовий синдром мінімальний, пацієнтка соціально активна.

Пацієнтка повідомила: «Біль зник майже повністю, я повернулася до звичайного життя та спілкування з родиною».

Загальне самопочуття за інтегральною шкалою ESAS-R покращилося з вираженого симптоматичного тягаря (24–39 балів до кріоабляції) до помірного рівня (7–19 балів) через 12 годин після процедури й утримувалося на низьких показниках – не більше 12 балів – упродовж усього 36-місячного періоду спостереження, що свідчить про стійке полегшення симптомів і значне підвищення якості життя (див. табл. 1). Ускладнень (гіпопітuitarизм, нецукровий діабет) не зафіксовано.

Following the intervention, pain intensity decreased from a severe level (7–8 points on the NRS prior to the procedure) to moderate or mild (1–3 points) within the first 6–12 hours. Over the next three years, pain levels fluctuated within a range of 0–2 points, corresponding to minimal or episodic pain. Opioid analgesics were discontinued within 72 hours post-procedure; maintenance therapy included only non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as needed.

At the 36-month follow-up, the patient had an ECOG performance status of 0–1, minimal pain, and was socially active.

The patient reported: «The pain almost completely disappeared; I returned to normal life and communication with my family».

Overall well-being, as assessed using the integrated ESAS-R scale, improved from a severe symptom burden (24–39 points prior to cryoablation) to a moderate level (7–19 points) within 12 hours after the procedure and remained consistently low – no higher than 12 points – throughout the 36-month follow-up period. This reflects sustained symptom relief and a significant improvement in quality of life (Table 1).

Таблиця 1. Динаміка показників симптомів пацієнтки Ю. з дисемінуючою/рецидивною меланою IV стадії, інтрацеребральними, вісцеральними метастазами та рефрактерним больовим синдром за опитувальником ESAS-R
Table 1. Dynamics of symptom scores in Patient Y. with stage IV disseminated/recurrent melanoma, intracerebral and visceral metastases, and refractory pain syndrome, according to the ESAS-R questionnaire

Симптом Symptom	До кріоабляції Before cryoablation	Термін спостереження Observation period							
		6–12 год hour	3 доба day	1 міс 1 month	3 міс 3 month	6 міс 6 month	12 міс 12 month	24 міс 24 month	36 міс 36 month
Біль Pain	7–8	1–3	1–3	1–2	0–2	0–1	0–1	0–1	0–2
Втома Fatigue	4–6	2–3	1–3	1–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Сонливість Drowsiness	3–4	0–1	1–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Нудота Nausea	0–2	0–2	0–1	0–0	0–1	0–2	0–1	0–0	0–1
Зниження апетиту Loss of appetite	3–4	0–3	0–3	0–1	0–0	0–0	0–1	0–1	0–2
Задихка Shortness of breath	1–2	1–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–2
Депресія Depression	0–3	1–1	0–1	0–0	0–0	0–0	0–0	0–0	0–1
Тривога Anxiety	1–3	1–1	0–1	0–0	0–0	0–0	0–1	0–0	0–1
Самопочуття Well-being	5–6	1–2	0–2	0–1	0–2	0–1	0–1	0–0	0–0
Інше Other	0–1	0–1	0–1	0–1	0–0	0–1	0–1	0–1	0–1
Загальний бал Total score	24–39	7–19	3–18	2–9	0–9	0–8	0–9	0–6	0–12

ССТТКА продемонструвала швидкий та стійкий анальгетичний ефект у пацієнтки з дисемінованою меланою і множинними метастазами ЦНС, дозволивши відмовитись від високих доз опіоїдів і суттєво покращити якість життя протягом трьох років. Механізм дії ймовірно пов'язаний із модифікацією ендокринно-ноцицептивної осі (зниження секреції АКТГ / β -ендорфіну), однак потребує подальших лабораторних досліджень.

No complications such as hypopituitarism or diabetes insipidus were observed.

SSTTCA demonstrated a rapid and sustained analgesic effect in a patient with disseminated melanoma and multiple CNS metastases, allowing for discontinuation of high-dose opioid therapy and a significant improvement in quality of life over a three-year period. The mechanism of action is likely associated with modulation of the endocrine–nociceptive axis (reduction of ACTH and β -endorphin secretion), although this requires further investigation in laboratory settings.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка К., 52 роки, звернулася до нейрохірургічного відділення у березні 2014 р. зі скаргами на постійний, практично некупіруваний біль у ділянці таза та крижово-куприкового відділу хребта, інтенсивний головний біль, нудоту, погіршення зору, а також слабкість і втрату больової та температурної чутливості в лівих кінцівках. Протягом попередніх трьох місяців ці симптоми швидко прогресували, незважаючи на ескалацію опіоїдної анальгезії (морфін per os 60 мг/добу з ад'ювантами). В анамнезі – радикальне видалення меланоми правого стегна з паховими лімфовузлами (січень 2013 р.).

Об'єктивно: свідомість знижена (12 балів за ШКГ), ECOG – 2. Неврологічно визначалися порушення конвергенції та акомодатії (D>S), лівобічний геміпарез (MRC 4/3), гіпестезія та термоанестезія

Case Report 2

A 52-year-old woman (Patient K.) was admitted to the neurosurgery clinic in March 2014 with complaints of persistent, intractable pain in the pelvic and sacrococcygeal regions, severe headache, nausea, visual disturbances, and progressive weakness with loss of pain and temperature sensation in the left limbs. Over the previous three months, these symptoms had rapidly progressed despite escalating opioid analgesia (oral morphine 60 mg/day with adjuvant medications).

Her medical history included radical excision of melanoma of the right thigh with inguinal lymph node dissection in January 2013.

Clinical examination revealed decreased consciousness (Glasgow Coma Scale score: 12), ECOG performance status of 2. Neurological evaluation showed impaired convergence and accommodation (right > left),

ліворуч. МРТ головного мозку виявила округлий метастаз діаметром 40 мм у ділянці стику правої лобної та тім'яної часток із дислокацією серединних структур на 10 мм. ПЕТ/КТ засвідчила метастатичні ураження пахових та внутрішньотазових лімфовузлів, сідничної й клубової кісток та крижово-куприкового відділу хребта. Стадія хвороби класифікована як T4N3M1a,c (R2).

Після стабілізації соматичного стану пацієнтці виконано стандартну краніотомію у лобно-тім'яній ділянці з тотальним видаленням метастазу, що дозволило швидко купірувати внутрішньочерепну гіпертензію та регрес загально-мозкової симптоматики. Оскільки виражений тазовий біль залишався резистентним до фармакотерапії одразу проведено селективну ССТТКА: один цикл заморожування рідким азотом (-196°C) протягом двох хвилин під нейронавігаційним контролем.

Анальгетичний ефект настав протягом перших 6–12 год: інтенсивність болю за цифровою шкалою NRS знизилася з 6–7 до 1–3 балів, дозволивши через 72 год повністю відмінити опіоїди й залишити тільки підтримувальні НПЗП у разі потреби. Подальше спостереження продемонструвало стійку ремісію больового синдрому: у період від одного до 21 місяця після ССТТКА пацієнтка оцінювала біль у межах 0–2 бали. Паралельно суттєво покращилася якість життя: сумарний показник ESAS-R зменшився з 15–32 балів перед втручанням до 6–20 через 12 годин та не перевищував 9 протягом усього наглядового періоду. Лівобічний геміпарез частково регресував (до MRC 4+), ознак гіпопітуїтаризму чи нецукрового діабету не виявлено. Динаміка регресу болю та зміни якості життя до втручання та після через 6–12 часів і далі протягом 21 місяця відображені на рисунку 2 та таблиці 2.

left-sided hemiparesis (MRC 4/3), hypesthesia, and thermal anesthesia on the left.

MRI of the brain revealed a rounded metastasis (40 mm in diameter) at the junction of the right frontal and parietal lobes, with a 10 mm midline shift. PET/CT confirmed metastatic involvement of the inguinal and pelvic lymph nodes, ischial and iliac bones, and the sacrococcygeal spine. The disease was classified as T4N3M1a,c (R2).

After stabilization of the somatic condition, the patient underwent standard frontoparietal craniotomy with total resection of the brain metastasis, which resulted in rapid resolution of intracranial hypertension and regression of global neurological symptoms. However, the patient continued to suffer from severe refractory pelvic pain. Therefore, selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation (SSTTCA) was performed immediately thereafter: one cryoablation cycle with liquid nitrogen (-196°C) for two minutes under neuronavigational guidance.

Analgesic effect was achieved within the first 6–12 hours: pain intensity (NRS) decreased from 6–7 to 1–3 points, allowing complete discontinuation of opioids within 72 hours, with only NSAIDs used as needed.

Follow-up revealed sustained remission of pain: between 1 and 21 months post-SSTTCA, the patient rated her pain within 0–2 points. Simultaneously, quality of life significantly improved: ESAS-R total score decreased from 15–32 before the procedure to 6–20 at 12 hours post-intervention and remained below 9 during the entire follow-up period. The left-sided hemiparesis partially regressed (up to MRC 4+), and no signs of hypopituitarism or diabetes insipidus were observed.

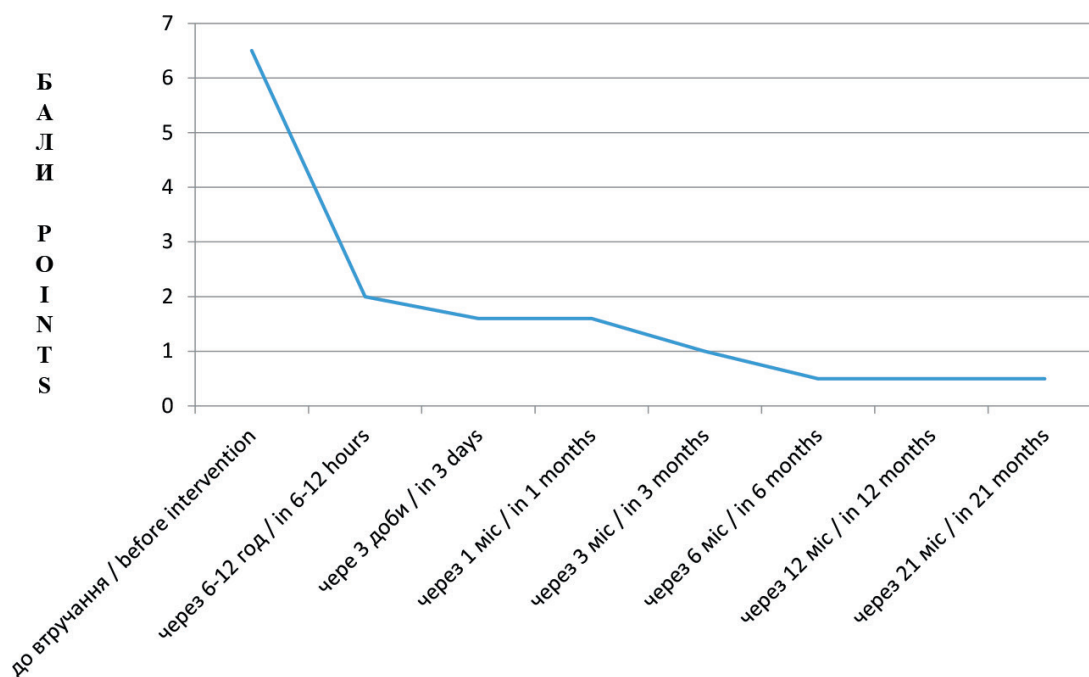


Рис. 2. Динаміка середніх показників болю за шкалою NRS у пацієнтки К. до та після ССТТКА
Fig. 2. Dynamics of average pain scores on the NRS scale in Patient K. before and after SSTTCA

Таблиця 2. Динаміка показників симптомів пацієнтки К. з дисемінуючою/рецидивною меланою IV стадії, інтрацеребральними, вісцеральними метастазами та рефрактерним больовим синдромом за опитувальником ESAS-R
Table 2. Dynamics of symptom scores in Patient K. with stage IV disseminated/recurrent melanoma, intracerebral and visceral metastases, and refractory pain syndrome, according to the ESAS-R questionnaire

Симптом Symptom	До криоабляції Before cryoablation	Термін спостереження Observation period						
		6–12 год hour	3 доба day	1 міс 1 month	3 міс 3 month	6 міс 6 month	12 міс 12 month	21 міс 21 month
Біль Pain	6–7	1–3	0–3	1–2	0–2	0–1	0–1	0–1
Втома Fatigue	4–5	1–3	1–2	0–2	0–1	0–1	0–1	0–1
Сонливість Drowsiness	2–3	1–2	1–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Нудота Nausea	0–2	0–2	0–1	0–0	0–1	0–1	0–0	0–1
Зниження апетиту Loss of appetite	1–3	0–2	0–2	0–1	0–0	0–0	0–1	0–1
Задихка Shortness of breath	0–1	0–2	0–1	0–1	0–0	0–0	0–0	0–1
Депресія Depression	1–3	1–1	0–1	0–0	0–0	0–0	0–0	0–0
Тривога Anxiety	1–3	1–2	0–1	0–0	0–0	0–0	0–1	0–1
Самопочуття Well-being	2–4	1–2	0–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Інше Other	0–1	0–1	0–1	0–0	0–0	0–1	0–1	0–1
Загальний бал Total score	15–32	6–20	2–16	1–8	0–6	0–6	0–7	0–9

Життя без клінічно значущого болю тривало 21 місяць; у травні 2016 р. пацієнтка К. померла від прогресування меланоми без повернення тяжкого болю. Отриманий досвід свідчить, що поєднання краніотомії з ССТТКА може забезпечити швидкий і тривалий контроль рефрактерного онкологічного болю в пацієнтів з дисемінованою меланою та множинними метастазами, суттєво підвищуючи якість життя навіть на термінальній стадії захворювання.

Пацієнти з меланою шкіри IV стадії з множинними інтрацеребральними та вісцеральними метастазами належать до групи з вкрай несприятливим прогнозом: медіана загальної виживаності в цій когорті становить лише 3–6 місяців. Додатковою проблемою є виражений онкологічний біль, який часто виявляється рефрактерним до стандартної фармакотерапії.

Застосування ССТТКА як методу вибору для купірування рефрактерного больового синдрому у пацієнтів із меланою шкіри IV стадії дало змогу суттєво знизити інтенсивність болю й забезпечити тривалі безбольові періоди аж до кінця життя. Окрім поліпшення якості життя, спостерігався експлоративний ефект: тривалість життя сягнула 21 та 36 місяців, тоді як прогнозовано очікувалось лише кілька місяців.

The dynamics of pain reduction and quality-of-life improvement before the intervention and at 6–12 hours post-procedure, as well as during the 21-month follow-up, are presented in Figures 2, and Table 2.

The period of life without clinically significant pain lasted 21 months. In May 2016, the patient died due to melanoma progression, without recurrence of severe pain. This case demonstrates that combining craniotomy with SSTTCA may provide rapid and long-lasting control of refractory cancer-related pain in patients with disseminated melanoma and multiple metastases, significantly improving quality of life—even in the terminal stage of disease.

Patients with stage IV cutaneous melanoma and multiple intracerebral and visceral metastases represent a group with an extremely poor prognosis, with a median overall survival of only 3–6 months. An additional challenge is the presence of severe cancer pain, which is often refractory to standard pharmacological treatment.

The use of SSTTCA as a treatment of choice for managing refractory pain syndrome in patients with stage IV melanoma resulted in a substantial reduction of pain intensity and enabled extended pain-free periods until the end of life. Beyond improving quality of life, a notable exploratory finding was the unexpectedly prolonged survival of 21 and 36 months, respectively, while the expected prognosis had been only a few months.

ОБГОВОРЕННЯ

Хронічний біль, що втратив сигнально-захисну функцію, формується внаслідок складної взаємодії

DISCUSSION

Chronic pain that has lost its signaling and protective function develops as a result of complex interactions

периферичних і центральних механізмів сенситизації. У клінічній практиці його лікування залишається серйозною проблемою, особливо за умов резистентності до стандартної фармакотерапії. Експериментальні та клінічні дані свідчать, що хронізація болю зумовлена зниженням активності антиноцицептивної системи – насамперед дисфункцією ендогенної опіоїдної регуляції та гіпоталамо-гіпофізарно-адренальної осі [15–17].

Важливим патогенетичним чинником є периферична сенситизація, спричинена дією прозапальних медіаторів (простагландинів, брадікініну, цитокінів), які знижують поріг активації ноцицепторів. Внаслідок цього знижується поріг збудження больових рецепторів, що призводить до гіперальгезії. Центральна сенситизація, у свою чергу, полягає в підвищеній збудливості нейронів спинного мозку та надсегментарних структур. Цей стан супроводжується змінами у синаптичній передачі, зокрема надмірною активацією NMDA-рецепторів та вивільненням глутамату [15, 16, 18].

Одним із важливих нейроендокринних механізмів, які впливають на сприйняття болю, є участь гіпофіза та пов'язаних з ним структур у модуляції ноцицептивної відповіді. Гіпофіз бере участь у регуляції стрес-відповіді через гіпоталамо-гіпофізарно-адренальну вісь, що активує виділення кортикостероїдів, котрі мають протизапальний та анальгетичний ефекти. Крім того, нейросекреторна діяльність гіпофіза забезпечує продукцію β-ендорфінів – ендогенних опіоїдів, що взаємодіють з опіоїдними рецепторами центральної нервової системи та пригнічують больову передачу [19].

Після експериментальної або клінічної гіпофізектомії спостерігається підвищення рівнів β-ендорфінів, окситоцину, вазопресину та АКТГ, що корелює з покращенням анальгезії у паліативних хворих з онкопатологією [20, 21]. Клінічні спостереження Takeda та співавт. показали, що гіпофізектомія супроводжується вираженим анальгетичним ефектом навіть через кілька тижнів після втручання. Ефект пов'язують із активацією паравентрикулярного та супраоптичного ядер гіпоталамуса, які відомі на високу експресію білка c-FOS у відповідь на больову стимуляцію [20].

Низка досліджень, проведених у 1968–2018 роках, оцінювали стереотаксичну радіохірургічну гіпофізектомію для лікування хронічного онкологічного болю, продемонстрували клінічно значуще полегшення не менш як у 86% пацієнтів. Найвищу ефективність відзначено при метастазах у кістки, при цьому у багатьох хворих виражене зниження інтенсивності болю фіксувалося вже протягом кількох днів після втручання. Побічні явища, які включали, насамперед, гормональні порушення (включно з транзиторним центральним нецукровим діабетом), траплялися рідко та зазвичай були тимчасовими [22–24].

Нещодавній систематичний огляд показав, що хірургічне таргетування гіпофіза асоціюється з полегшенням болю у 82,2% випадків, тоді як при стереотаксичній радіохірургічній гіпофізектомії цей показник сягає 93,5% [25, 26].

Отже, формування хронічного болю зумовлено складною взаємодією периферичних і центральних механізмів сенситизації, в які активно залучена ендокринна система. Гіпофіз відіграє не лише роль

between peripheral and central sensitization mechanisms. In clinical practice, its management remains a significant challenge, particularly in cases of resistance to standard pharmacotherapy. Experimental and clinical data indicate that pain chronification is largely associated with decreased activity of the antinociceptive system—primarily due to dysfunction of the endogenous opioid regulatory pathways and the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis [15–17].

A key pathogenic factor is peripheral sensitization, triggered by the action of pro-inflammatory mediators (prostaglandins, bradykinin, cytokines), which reduce the activation threshold of nociceptors. As a result, the excitability threshold of pain receptors decreases, leading to hyperalgesia.

Central sensitization, in turn, is characterized by increased excitability of neurons in the spinal cord and supraspinal structures. This condition is accompanied by changes in synaptic transmission, particularly excessive activation of NMDA receptors and glutamate release [15, 16, 18].

One of the key neuroendocrine mechanisms involved in pain perception is the role of the pituitary gland and associated structures in modulating the nociceptive response. The pituitary participates in the regulation of the stress response via the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, which triggers the release of corticosteroids—hormones with anti-inflammatory and analgesic properties. Moreover, the neurosecretory activity of the pituitary gland ensures the production of β-endorphins, endogenous opioids that interact with opioid receptors in the central nervous system and inhibit pain transmission [19].

Following experimental or clinical hypophysectomy, elevated levels of β-endorphins, oxytocin, vasopressin, and ACTH have been observed, correlating with improved analgesia in palliative patients with oncologic conditions [20, 21]. Clinical observations by Takeda et al. demonstrated that hypophysectomy was associated with a pronounced analgesic effect lasting several weeks post-intervention. This effect has been attributed to the activation of the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus, which exhibit high c-FOS protein expression in response to nociceptive stimuli [20].

A series of studies conducted between 1968 and 2018 evaluated stereotactic radiosurgical hypophysectomy for the treatment of chronic cancer pain and demonstrated clinically significant relief in at least 86% of patients. The highest efficacy was noted in cases of bone metastases, with many patients experiencing a marked reduction in pain intensity within just a few days after the procedure. Adverse events, primarily hormonal disturbances (including transient central diabetes insipidus), were rare and generally temporary [22–24].

A recent systematic review showed that surgical targeting of the pituitary is associated with pain relief in 82.2% of cases, whereas stereotactic radiosurgical hypophysectomy achieves this in up to 93.5% of cases [25, 26].

Thus, the development of chronic pain is driven by a complex interplay of peripheral and central sensitization mechanisms, in which the endocrine system plays an active role. The pituitary gland functions not only as a regulator of humoral balance but also as a modulator

у гуморальній регуляції, але й бере участь у процесах модифікації больових відчуттів. З огляду на це, його цілеспрямоване включення до концептуальних моделей анальгезії відкриває перспективи для розробки нових лікувальних стратегій, зокрема для онкопациєнтів. Подальші дослідження ендокринно-ноцицептивної взаємодії можуть сприяти створенню персоналізованих підходів до лікування хронічного болю, особливо у випадках, коли традиційна терапія виявляється малоефективною [27].

З клінічної точки зору лікування хронічного болю має бути багаторівневим. На додаток до фармакологічної терапії (НПЗП, опіоїди, антидепресанти, антиконвульсанти) ефективними є нейроінтервенційні методи – блокади, інтратекальні інфузії, нейрохірургічні втручання [28]. Сьогодні радіохірургічна гіпофізектомія стала перспективним неінвазивним підходом до лікування тяжкого болю при раку.

Представлені клінічні випадки демонструють, що селективна радіотоксична гіпофізектомія може забезпечувати швидкий (6–12 год) і тривалий (до 36 міс) анальгетичний ефект із суттєвим покращенням якості життя та зниженням застосування опіоїдів у пацієнток з дисемінованою меланою і рефрактерним больовим синдромом. Отримані результати узгоджуються з публікаціями, де гіпофіз, як мішень анальгетичного втручання, розглядається для малої, але клінічно значущої когорти хворих із рефрактерним болем, коли фармакотерапія вичерпала можливості. У сучасних настановах (WHO, ESMO) інтервенційні методи розглядають як «четвертий рівень» у випадку неефективності опіоїдів/ко-анальгетиків, проте гіпофізектомія не належить до стандартних опцій і потребує індивідуалізованого рішення мультидисциплінарною командою [2, 11]. Порівняно з альтернативами (інтратекальна терапія, хордотомія, симпатичні нейролізис) ССТТКА потенційно забезпечує системний анальгетичний вплив, але має вужчу доказову базу та вимагає готовності до моніторингу ендокринних порушень [29].

Після гіпофізектомії спостерігається рефлекторне підвищення рівня β -ендорфінів, які можуть вивільнятися з нейронів гіпоталамуса, гіпофіза та надниркових залоз. Саме цей ефект, як вважається, є одним із ключових механізмів морфіноподібної анальгезії, описаної після деструкції гіпофіза онкопатологією [20].

Після кріоабляції гіпофіза можливе вторинне підвищення активності глюкокортикоїдів, ендогенних опіоїдів та окситоцину, які сумарно знижують активність мікроглії й нейрозапальну відповідь. Це сприяє зменшенню центральної сенситизації, що є ключовим механізмом у формуванні хронічного болю [15, 16].

Механізм анальгезії після ССТТКА ймовірно пов'язаний із активацією ендогенної опіоїдної системи (β -ендорфіни), підвищенням рівня кортикостероїдів та окситоцину, що сприяє гальмуванню центральної сенситизації та зменшенню нейрозапалення.

Таким чином, ССТТКА постає як перспективна інтервенційна стратегія контролю рефрактерного онкологічного болю, і має бути інтегрована в мультидисциплінарні маршрути паліативної допомоги. Наявні клінічні спостереження вказують на потенційну клінічну цінність методу у пацієнтів із вираженим больовим

of pain perception. In this context, its deliberate inclusion in conceptual models of analgesia offers promising directions for the development of new treatment strategies, particularly for patients with advanced cancer. Further exploration of endocrine–nociceptive interactions may contribute to the creation of personalized approaches to chronic pain management, especially when conventional therapies prove ineffective [27].

From a clinical perspective, the management of chronic pain should be multimodal. In addition to pharmacological therapy (NSAIDs, opioids, antidepressants, anticonvulsants), neurointerventional techniques—such as nerve blocks, intrathecal infusions, and neurosurgical procedures—have proven effective [28]. The use of neuromodulation technologies (spinal cord stimulation, transcranial stimulation) significantly expands the therapeutic arsenal. At the same time, non-pharmacological approaches—including cognitive-behavioral therapy, physical therapy, and rehabilitation—remain critical components in the multidisciplinary management of patients.

It is important to acknowledge that this study is based on only two clinical cases, which substantially limits the generalizability of the findings to a broader patient population. Moreover, the lack of a control group and the retrospective nature of the study prevent a definitive attribution of the observed clinical outcomes specifically to the selective stereotactic cryoablation of the adenohypophysis (SSTTCA). Nevertheless, our clinical observations in two advanced melanoma cases suggest that SSTTCA may substantially reduce pain intensity and provide long-lasting analgesia until the end of life. In addition to the notable improvement in quality of life, an exploratory survival benefit was observed: life expectancy reached 21 and 36 months, far exceeding the initially predicted few months [29].

Following hypophysectomy, there is often a reflexive increase in β -endorphin levels, which may be released from hypothalamic neurons, the pituitary, and adrenal glands. This mechanism is considered one of the key contributors to the morphine-like analgesic effect observed after pituitary destruction in oncology patients [20].

Pituitary cryoablation may lead to a secondary elevation in glucocorticoids, endogenous opioids, and oxytocin—factors that collectively suppress microglial activation and neuroinflammation. This contributes to the reduction of central sensitization, a key mechanism in the development of chronic pain [15, 16].

Therefore, the analgesic effect of SSTTCA is likely mediated through activation of the endogenous opioid system (β -endorphins), increased levels of corticosteroids and oxytocin, and subsequent inhibition of central sensitization and neuroinflammatory responses.

In summary, SSTTCA appears to be a promising interventional method for the treatment of oncologic pain. It warrants further investigation and integration into clinical practice, particularly as part of a multidisciplinary approach to palliative care in patients with refractory cancer pain.

синдромом, однак для переконливої валідації потрібні більші, методологічно однорідні дослідження.

ВИСНОВКИ

Селективна стереотаксична трансназальна транссфеноїдальна кріоабляція аденогіпофіза продемонструвала ефективність у купіруванні рефрактерного больового синдрому у пацієнток з дисемінованою/рецидивною меланомою шкіри. Обидва клінічні випадки підтверджують можливість досягнення стійкого анальгетичного ефекту протягом тривалого періоду (21 та 36 міс), що значно перевищує очікувану медіану виживаності таких пацієнтів (3–6 міс).

У наведених клінічних випадках проведення ССТТКА дозволило істотно знизити рівень болю (за шкалою NRS з 6–8 до 0–2 балів), покращити якість життя (за ESAS-R), уникнути побічних ефектів тривалої опіоїдної терапії та досягти паліативного ефекту без прогресуючого знеболюючого медикаментозного навантаження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Li X., Zhao Z., Zhang M., Guixia L., Zhang P. Research progress of microneedles in the treatment of melanoma. *Journal of Controlled Release*. 2022. Vol. 348. P. 631–647. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.06.021>
2. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmeier A. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025. Vol. 36, № 1. P. 10–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.006>
3. Villani A., Potestio L., Fabbrocini G. The treatment of advanced melanoma: therapeutic update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 12. P. 6388. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126388>
4. Lopes J., Rodrigues C.M., Gaspar M.M., Reis C.P. Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 19. P. 4652. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14194652>
5. Internò V., Sergi M.C., Metta M.E., Guida M., Trerotoli P., Strippoli S., et al. Melanoma brain metastases: a retrospective analysis of prognostic factors and efficacy of multimodal therapies. *Cancers*. 2023. Vol. 15. P. 1542. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15051542>
6. Rozumenko V., Liubich L., Staino L., Egorova D., Dashchakovskiy A., Malysheva T. Cytodestructive effects of photodynamic exposure in primary cultures of malignant glioma cells. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024. Vol. 8, № 4. P. 48–68. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.4.317985>
7. Pedersen S., Møller S., Donia M., Persson G.F., Svane I.M., Ellebaek E. Real-world data on melanoma brain metastases and survival outcome. *Melanoma Research*. 2022. Vol. 32, № 3. P. 173–182. DOI: <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000816>
8. Tan X.L., Le A., Lam F.C., Scherrer E., Kerr R.G., Lau A.C., et al. Current treatment approaches and global consensus guidelines for brain metastases in melanoma. *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12. P. 885472. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.885472>
9. Vasudevan H.N., Susko M.S., Ma L., Nakamura J.L., Raleigh D.R., Boreta L., et al. Mutational status and clinical outcomes following systemic therapy with or without focal radiation for resected melanoma brain metastases. *World Neurosurgery*. 2023. Vol. 170. P. e514–e519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.060>
10. Swarm R.A., Paice J.A., Angheluescu D.L., Are M., Bruce J.Y., Buga S., et al. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019. Vol. 17, № 8. P. 977–1007. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038>
11. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>
12. Sharma A., Thakur N., Thakur A., Bhardwaj N. Role of interventional techniques in the management of cancer pain. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*. 2023. Vol. 8, № 2. P. 391–399. DOI: <https://doi.org/10.31557/apjcc.2023.8.2.391-399>

CONCLUSIONS

Selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis (SSTTCA) proved effective in managing refractory pain syndrome in patients with disseminated or recurrent cutaneous melanoma. Both clinical cases demonstrate the potential to achieve a sustained analgesic effect over a prolonged period (21 and 36 months), significantly exceeding the expected median survival for such patients (3–6 months).

In the presented clinical cases, SSTTCA markedly reduced pain levels (from 6–8 to 0–2 points on the NRS), improved quality of life (according to ESAS-R), avoided the side effects of long-term opioid therapy, and achieved a palliative effect without the need for escalating pharmacological analgesia.

REFERENCES

1. Li X., Zhao Z., Zhang M., Guixia L., Zhang P. Research progress of microneedles in the treatment of melanoma. *Journal of Controlled Release*. 2022;348:631–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.06.021>
2. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmeier A. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025;36(1):10–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.006>
3. Villani A., Potestio L., Fabbrocini G. The treatment of advanced melanoma: therapeutic update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(12):6388. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126388>
4. Lopes J., Rodrigues CM, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4652. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14194652>
5. Internò V, Sergi MC, Metta ME, Guida M, Trerotoli P, Strippoli S, et al. Melanoma brain metastases: a retrospective analysis of prognostic factors and efficacy of multimodal therapies. *Cancers*. 2023;15:1542. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15051542>
6. Rozumenko V, Liubich L, Staino L, Egorova D, Dashchakovskiy A, Malysheva T. Cytodestructive effects of photodynamic exposure in primary cultures of malignant glioma cells. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024;8(4):48–68. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.4.317985>
7. Pedersen S, Møller S, Donia M, Persson GF, Svane IM, Ellebaek E. Real-world data on melanoma brain metastases and survival outcome. *Melanoma Research*. 2022;32(3):173–82. DOI: <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000816>
8. Tan XL, Le A, Lam FC, Scherrer E, Kerr RG, Lau AC, et al. Current treatment approaches and global consensus guidelines for brain metastases in melanoma. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:885472. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.885472>
9. Vasudevan HN, Susko MS, Ma L, Nakamura JL, Raleigh DR, Boreta L, et al. Mutational status and clinical outcomes following systemic therapy with or without focal radiation for resected melanoma brain metastases. *World Neurosurgery*. 2023;170:e514–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.060>
10. Swarm RA, Paice JA, Angheluescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(8):977–1007. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038>
11. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>
12. Sharma A, Thakur N, Thakur A, Bhardwaj N. Role of interventional techniques in the management of cancer pain. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*. 2023;8(2):391–9. DOI: <https://doi.org/10.31557/apjcc.2023.8.2.391-399>

13. Jennings J.W., Prologo J.D., Garnon J., Gangi A., Buy X., Palussiere J., et al. Cryoablation for palliation of painful bone metastases: the MOTION multicenter study. *Radiology: Imaging Cancer*. 2021. Vol. 3. P. e200101. DOI: <https://doi.org/10.1148/rycan.2021200101>
14. Tsyhankov O.V., Chyzh M.O., Hladkykh F.V. Cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of chronic pain syndrome in patients with stage IV malignant neoplasms. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2023. Vol. 31, № 3. P. 303–314. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.303-314>
15. Latremoliere A., Woolf C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*. 2009. Vol. 10, № 9. P. 895–926. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
16. Woolf C.J., Salter M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000. Vol. 288, № 5472. P. 1765–1769. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765>
17. Гринь К.В., Дельва М.Ю. Опитувальник щодо болю «paindetect» в якості способу об'єктивізації нейропатичного компоненту больового синдрому. *Одеський медичний журнал*. 2025. № 2(193). С. 38–41. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-6>
18. Slynko I., Potapov O., Derkach Yu., Derkach V. Evaluation of clinical results of surgical treatment of patients with metastatic tumors of the spine. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024. Vol. 12, № 3. P. 515–521. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12\(3\):515-521](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(3):515-521)
19. Benarroch E.E. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology*. 2012. Vol. 79, № 8. P. 807–814. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182662098>
20. Takeda F., Fujii T., Uki J., Tozawa R., Fuse Y., Kitani Y., et al. Alterations of hypothalamopituitary interaction and pain threshold following pituitary neuroadenolysis. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 1983. Vol. 23, № 7. P. 551–560. DOI: <https://doi.org/10.2176/nmc.23.551>
21. Hayashi M. Hypophysectomy and pain relief in advanced cancer: mechanisms and clinical outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2003. Vol. 99, № 1. P. 147–152.
22. Enyew S., Wu B., Jackson C., Mukherjee R., Torroella J.R., Lubelski D., et al. Neuro-modulation for intractable pain from bone metastasis using real-time adaptive motion management on a robotic radiation therapy platform: a case report and review of the literature. *Cureus*. 2025. Vol. 17, № 6. P. e85421. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.85421>
23. Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and mortality of breast cancer and their relationship to development in Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016. Vol. 17, Suppl. 3. P. 121–126.
24. Cohen S.P., Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. f7656. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f7656>
25. Balossier A., Soussi G., Régis J. Pituitary targeting for intractable cancer pain: a systematic review and current recommendations. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2025. P. 1–17. Advance online publication. DOI: <https://doi.org/10.1159/000547889>
26. May J., Liscak R. Effectiveness of Leksell gamma knife hypophysectomy on cancer-related intractable pain – a single-center experience. *Neuroendocrinology Letters*. 2022. Vol. 43, № 5. P. 265–269.
27. Neale K., Alzate J.D., Zhou K., Shoemaker L., Chao S., Angelov L., et al. Stereotactic radiosurgery hypophysectomy for palliative treatment of refractory cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2025. Vol. 69, № 5. P. e487. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2025.02.121>
28. Larkin M.B., Karas P.J., McGinnis J.P., McCutcheon I.E., Viswanathan A. Stereotactic radiosurgery hypophysectomy for palliative treatment of refractory cancer pain: a historical review and update. *Frontiers in Oncology*. 2020. Vol. 10. P. 572557. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.572557>
29. Hu Y., Zhang W., Chen Z., Wu X., Xue S., Mao Y., et al. Hypophysectomy, pituitary neuroadenolysis and pituitary radiosurgery for the treatment of refractory cancer pain: a historical review and mechanism investigation. *Frontiers in Neurology*. 2025. Vol. 15. P. 1529944. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1529944>
13. Jennings JW, Prologo JD, Garnon J, Gangi A, Buy X, Palussiere J, et al. Cryoablation for palliation of painful bone metastases: the MOTION multicenter study. *Radiology: Imaging Cancer*. 2021;3:e200101. DOI: <https://doi.org/10.1148/rycan.2021200101>
14. Tsyhankov OV, Chyzh MO, Hladkykh FV. Cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of chronic pain syndrome in patients with stage IV malignant neoplasms. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2023;31(3):303–14. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.303-314>
15. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*. 2009;10(9):895–926. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
16. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765–9. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765>
17. Hryn KV, Delva MYu. PainDetect questionnaire as a way to objectify the neuropathic component of the pain syndrome. *Odesa Medical Journal*. 2025;(2(193)):38–41. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-6>
18. Slynko I, Potapov O, Derkach Yu, Derkach V. Evaluation of clinical results of surgical treatment of patients with metastatic tumors of the spine. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(3):515–21. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12\(3\):515-521](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(3):515-521)
19. Benarroch EE. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology*. 2012;79(8):807–14. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182662098>
20. Takeda F, Fujii T, Uki J, Tozawa R, Fuse Y, Kitani Y, et al. Alterations of hypothalamopituitary interaction and pain threshold following pituitary neuroadenolysis. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 1983;23(7):551–60. DOI: <https://doi.org/10.2176/nmc.23.551>
21. Hayashi M. Hypophysectomy and pain relief in advanced cancer: mechanisms and clinical outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2003;99(1):147–52.
22. Enyew S, Wu B, Jackson C, Mukherjee R, Torroella JR, Lubelski D, et al. Neuro-modulation for intractable pain from bone metastasis using real-time adaptive motion management on a robotic radiation therapy platform: a case report and review of the literature. *Cureus*. 2025;17(6):e85421. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.85421>
23. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality of breast cancer and their relationship to development in Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17(Suppl. 3):121–6.
24. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f7656>
25. Balossier A, Soussi G, Régis J. Pituitary targeting for intractable cancer pain: a systematic review and current recommendations. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2025;1–17. Advance online publication. DOI: <https://doi.org/10.1159/000547889>
26. May J, Liscak R. Effectiveness of Leksell gamma knife hypophysectomy on cancer-related intractable pain – a single-center experience. *Neuroendocrinology Letters*. 2022;43(5):265–9.
27. Neale K, Alzate JD, Zhou K, Shoemaker L, Chao S, Angelov L, et al. Stereotactic radiosurgery hypophysectomy for palliative treatment of refractory cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2025;69(5):e487. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2025.02.121>
28. Larkin MB, Karas PJ, McGinnis JP, McCutcheon IE, Viswanathan A. Stereotactic radiosurgery hypophysectomy for palliative treatment of refractory cancer pain: a historical review and update. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:572557. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.572557>
29. Hu Y, Zhang W, Chen Z, Wu X, Xue S, Mao Y, et al. Hypophysectomy, pituitary neuroadenolysis and pituitary radiosurgery for the treatment of refractory cancer pain: a historical review and mechanism investigation. *Frontiers in Neurology*. 2025;15:1529944. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1529944>

Перспективи подальших досліджень

Накопичення клінічного досвіду сприятиме оптимізації підходів у комбінованому лікуванні метастазів меланоми у головній мозок. Необхідно продовжувати дослідження для кращого розуміння впливу ССТКА на результати лікування та життя таких пацієнтів. Подальше дослідження цих механізмів є перспективним напрямком у розробці нових методів лікування хронічного больового синдрому.

Prospects for further research

The accumulation of clinical experience will contribute to the optimization of combined treatment strategies for melanoma brain metastases. Further research is needed to better understand the impact of SSTCA on treatment outcomes and the quality of life in such patients. Continued investigation of these mechanisms represents a promising direction in the development of new approaches to managing chronic pain syndrome.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

The authors of the manuscript hereby consciously declare the absence of any actual or potential conflicts of interest with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the submitted materials or who may have sponsored the conducted research.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду.

Ethics statement

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. All participants confirmed their voluntary participation by signing an informed consent form.

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують використання інструменту генеративного штучного інтелекту (ШІ) у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту (GAIDeT, 2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання з вчитування, 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 ШІ не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати.

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript explicitly declare the use of generative artificial intelligence (AI) tools in the preparation of this manuscript. According to the Generative AI Task Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), tasks related to proofreading, editing, and translation were delegated under full human supervision. ChatGPT-5 (OpenAI, version from June 2025) was used for this purpose. All results obtained with this tool were carefully reviewed, edited, and approved by the authors, who bear full responsibility for the content and conclusions of the publication. Generative AI tools are not listed as authors and do not bear responsibility for the final outcomes.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Data availability statement

The authors of the manuscript explicitly declare that the work used the results of their own clinical research, which were systematically organized and analyzed by the authors. The primary data include aggregated patient indicators, laboratory results, protocols, and derived quantitative measures.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур

Funding information

This study was funded by the State Budget of Ukraine. The research was conducted within the framework of the departmental scientific project of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, entitled «Features of the Course of Destructive-Inflammatory and Reporative

та кріоекстрактів органів ссавців», термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – виконуючий обов'язки завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

Processes Under the Influence of Low Temperatures and Cryoextracts of Mammalian Organs», implementation period: 2022–2026; project supervisor: Acting Head of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher M.O. Chyzh.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Циганков Олександр Васильович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри нейрохірургії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua
моб.: +38 (050) 619-62-40

Внесок автора: ідея роботи, написання тексту статті.

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
моб.: +38 (097) 361-68-61

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті.

Матвієнко 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: maria.matvieienko@karazin.ua
моб.: +38 (050) 161-98-36

Внесок автора: 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; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: підбір літературних джерел, написання тексту статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tsyhankov Oleksandr Vasylovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Neurosurgery of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 619-62-40

Author's contribution: idea of the study, writing the article.

Chyzh Mykola Oleksiiovych – 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 Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
tel.: +38 (097) 361-68-61

Author's contribution: research concept and design, final approval 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: maria.matvieienko@karazin.ua
tel.: +38 (050) 161-98-36

Author's contribution: 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; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: selection of literary sources, writing the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
10.07.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.08.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
27.08.2025

Опубліковано
Published
29.08.2025

Науково-практичне видання

Research and practice edition

**ВІСНИК
ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ МЕДИЦИНА**

**THE JOURNAL
OF V.N. KARAZIN
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES MEDICINE**

**ТОМ XXXIII
4(55) | 2025**

**VOLUME XXXIII
4(55) | 2025**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвєєнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *О.М. Гребенюк*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
Комп'ютерна верстка *С.А. Третяк*

Responsible for edition *M.S. Matvieienko*
Issue Editor *F.V. Hladkykh*
Technical Editor *O.M. Hrebeniuk*
Literary Editors *T.I. Kobzar*
N.M. Voloshyna
Computer layout *S.A. Tretyak*

**Макет виготовлено
на медичному факультеті
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, Україна, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

**The mock-up made
at the School of Medicine
of V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine,
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 20,46.
Наклад 100 прим.

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 20,46.
An edition of 100 copies.

**Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України**
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК No 3367 від 13.01.2009 р.

**Publisher and Manufacturer
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine**
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022.
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 3367, 13/01/2009.