

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2025, Т. 21, № 4

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2025>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
<i>Бенюк В.О., Комар В.М., Никонюк Т.Р., Манжула Л.В., Диндар О.А.</i> Вплив профілактичної терапії на показники цереброваскулярної реактивності та маткової гемодинаміки у першовагітних з високим ризиком розвитку преєклампсії	3	<i>Beniuk V.O., Komar V.M., Nykoniuk T.R., Manzhula L.V., Dyndar O.A.</i> The effect of preventive therapy on cerebrovascular reactivity and uterine artery hemodynamics in primigravidas at high risk of developing preeclampsia
<i>Сусак К.І., Курочка В.В.</i> Комплексне лікування аденоміозу у жінок репродуктивного віку	13	<i>Susak K.I., Kurochka V.V.</i> Complex therapy of adenomyosis in women of reproductive age
<i>Литвиненко Т.В.</i> Модель прогнозу тяжкості діабетичної ретинопатії на підставі визначення очних біомаркерів	23	<i>Lytvynenko T. V.</i> Model for prediction of diabetic retinopathy severity based on determination of occupational biomarkers
<i>Сердюк А.В.</i> Маркери запалення та їх зв'язок з тяжкістю діабетичної ретинопатії	35	<i>Serdyuk A. V.</i> Markers of inflammation and their relationship with the severity of diabetic retinopathy
<i>Сокрут В.М., Зябліцев С.В., Сокрут М.В., Литвинова О.В., Сокрут О.П., Попов В.М., Муллахметов А.Г.</i> Вегетативна дисрегуляція при типових клінічних синдромах органної недостатності у жінок в менопаузі	44	<i>Sokrut V.M., Ziablitsev S.V., Sokrut M.V., Lytvynova O. V., Sokrut O.P., Popov V.M., Mullakhmetov A.G.</i> Vegetative dysregulation in typical clinical syndromes of organ failure in women in menopause
<i>Вірич П.А., Чайка С.П., Карась Г.А., Вірич П.А., Сережко Ю.О., Карась А.Ф., Лукач Е.В.</i> Активність лактатдегідрогенази та рівень цинку у пухлинах плоскоклітинної карциноми гортані	54	<i>Virych P.A., Chaika S.P., Karas G.A., Virych P.A., Serezhko Y.O., Karas A.F., Lukach E. V.</i> Lactate dehydrogenase activity and zinc level in laryngeal squamous cell carcinoma
ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА		THEORETICAL MEDICINE
<i>Зябліцев Д.С.</i> Динаміка вмісту фібриногену та продуктів деградації фібрину при експериментальному гострому легеневому ушкодженні	62	<i>Ziablitsev D.S.</i> Dynamics of fibrinogen and fibrin degradation products during experimental acute lung injury

Хомут Ю.Ю., Савицький І.В., Остапєць М.О. Модуляція цитокинового каскаду при гострому порушенні мозкового кровообігу за умов комбінованого клітинно-антиоксидантного лікування	70	<i>Khomut Yu. Yu., Savytskyi I. V., Ostapets M.O.</i> Modulation of the cytokine cascade in acute cerebral ischemia under conditions of combined cellular-antioxidant therapy
ФАРМАЦІЯ		PHARMACY
Зябліцев С.В., Євстіфєєв Д.І., Ліходієвський В.В., Александренко Н.А., Федько К.О. Аналіз <i>in silico</i> поліфармакологічних властивостей нових анксиолітичних кандидатів на основі 2,3-бензодіазепіну та β-карболіну	77	<i>Ziablitsev S.V., Yevstifeev D.I., Likhodievsky V.V., Aleksandrenko N.A., Fedko K.O.</i> Analysis <i>in silico</i> of polypharmacological properties of new anxiolytic candidates based on 2,3-benzodiazepine and β-carboline
ПРОБЛЕМИ ПЕДАГОГІКИ		PROBLEMS OF PEDAGOGY
Осадчук Ю.С., Вєжновець Т.А., Танасійчук І.С., Натрус Л.В. Вивчення зацікавленості стейкхолдерів в удосконаленні підготовки кадрів для лабораторної галузі	88	<i>Osadchuk Y.S., Vezhnovets T.A., Tanasiichuk I.S., Natrus L.V.</i> Study of stakeholder interest in improving specialists training for the laboratory industry
Антоненко А.М., Борисенко А.А., Кондратюк М.В., Сліпець А.А., Алексійчук В.Д., Бардов В.Г. Поточна успішність навчання іноземних студентів як індикатор якості складання Крок-2	97	<i>Antonenko A.M., Borysenko A.A., Kondratiuk M.V., Slipets A.A., Aleksiiichuk V.D., Bardov V.G.</i> Current academic performance of foreign students as an indicator of the quality of passing the Krok-2
ВИПАДОК З ПРАКТИКИ		PRACTICAL CASE
Любарєць Т.Ф., Шкварок А.К. Роль фахівців первинної ланки в діагностиці лімфоаденопатії як передstadії лімфоми Ходжкіна: від теорії до практики	104	<i>Liubarets T.F., Shkvarok A. K.</i> The role of primary care specialists in the diagnosis of lymphadenopathy as a prestige of Hodgkin's lymphoma: from theory to practice
ОГЛЯДИ		REVIEWS
Мавдж Саддам Забн, Рагад З. Сулейман, Вуруд Мохаммед Мутар Епідеміологічні тенденції Крим-Конго геморагічної гарячки в Ніневії (огляд літератури)	115	<i>Mawj Saddam Zabn, Raghad Z. Suleiman, Wurood Mohammed Mutar</i> Epidemiological trends of Crimean Congo hemorrhagic fever in Nineveh (literature review)
Кир'ян Є.П. Значення мікроРНК у розвитку та прогресуванні діабетичної ретинопатії	124	<i>Kiryay E.P.</i> The importance of microRNA in the development and progression of diabetic retinopathy
Байда М.В., Деркач С.О. Аналіз сучасних наукових джерел щодо бойових ушкоджень кінцівок: типологія, наслідки та перспективи лікування (огляд літератури)	137	<i>Baida M.V., Derkach S.O.</i> Analysis of modern scientific literature on combat limb injuries: typology, consequences, and treatment perspectives (literature review)
Савельєва-Кулик Н.О. Ефективність, безпека та міжлікарські взаємодії <i>Rhodiola Rosea L.</i> (огляд літератури)	144	<i>Savelyeva-Kulyk N.O.</i> Efficacy, safety and drug interactions of <i>Rhodiola Rosea L.</i> (literature review)
ПОДІЇ І ПАМ'ЯТНІ ДАТИ		EVENTS AND MEMORABLE DATES
До 180-річчя кафедри патофізіології національного медичного університету імені О.О. Богомольця	153	To the 180th anniversary of the Department of Pathophysiology of the National Medical University named after O.O. Bogomolets

ВПЛИВ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ТА МАТКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПЕРШОВАГІТНИХ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

¹Бенюк В.О. <https://orcid.org/0000-0002-5984-3307>

¹Комар В.М. <https://orcid.org/0009-0008-7193-1984>

¹Никонюк Т.Р. <https://orcid.org/0000-0001-5813-3808>

²Манжула Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-1504-5506>

¹Диндар О.А. <https://orcid.org/0000-0002-0440-0410>

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²КНП «КМКЛ №5» Центр материнства і дитинства, Київ, Україна

vickimd12@gmail.com

Актуальність. Незважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні, раннє прогнозування та ефективна профілактика преєклампсії залишаються актуальною проблемою сучасної акушерської практики. Першовагітні жінки перебувають у групі підвищеного ризику розвитку преєклампсії, що зумовлено особливостями матково-плацентарної адаптації та більшою вразливістю ендотеліальної системи.

Ціль: оцінити вплив профілактичної терапії на показники цереброваскулярної реактивності та маткової гемодинаміки у першовагітних групи високого ризику розвитку преєклампсії та вивчити взаємозв'язок між параметрами цих систем.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження 98 першовагітних жінок, серед яких основну групу (n = 68) склали пацієнтки з високим ризиком розвитку преєклампсії. В залежності від застосованої медикаментозної профілактики жінок основної групи розподілено на дві підгрупи: до Ia підгрупи (n = 36) увійшли вагітні, комплексна профілактика преєклампсії яких включала ацетилсаліцилову кислоту (АСК, 150 мг/добу з 11–13 до 35 тижнів вагітності), L-аргінін (3 г/добу до 35 тижнів при збереженні ознак судинних порушень), вагінальний мікронізований прогестерон (400 мг/добу до 33 тижнів); Ib підгрупу (n = 32) склали жінки, які отримували лише АСК (150 мг/добу з 11–13 до 35 тижнів). Контрольну групу (n = 30) сформували вагітні з низьким ризиком розвитку преєклампсії, яким медикаментозну профілактику не проводили. Цереброваскулярну реактивність оцінювали методом доплерометрії очної артерії у II триместрі (20–22 тижні), з визначенням першої (PSV1) та другої (PSV2) пікових систолічних швидкостей, пульсаційного індексу (PI) та співвідношення PSV2/PSV1. Для порівняння враховували гемодинамічні показники в маткових артеріях (PI UtA) в II і III триместрах. Статистичну обробку проводили із застосуванням методів варіаційної статистики; достовірність результатів вважали при p<0,05.

Результати. У Ia підгрупі PI UtA знизився у 1,46 рази – з $1,45 \pm 0,06$ у II триместрі, до $0,99 \pm 0,09$ у III триместрі, наближаючись до референтного рівня контрольної групи, що свідчить про нормалізацію матково-плацентарного кровотоку під впливом комплексної профілактики. У Ib підгрупі PI UtA знизився з $1,52 \pm 0,07$ до $1,04 \pm 0,09$, проте залишався на 9,5 % вищим, ніж у контрольній групі (ANOVA p<0,001). Доплерометричні показники в очній артерії у II триместрі визначили, що PSV1 достовірно не відрізнялась між групами (p=0,455), що свідчить про базовий рівень центральної гемодинаміки. PSV2 у Ib підгрупі ($30,64 \pm 1,24$ см/с) перевищувала на 7,8 % показники контрольної групи ($28,42 \pm 1,15$ см/с) та на 5,3 % у порівнянні з Ia підгрупою ($29,08 \pm 1,36$ см/с), p<0,001. Аналогічну тенденцію відображало співвідношення PSV2/PSV1: найнижчі значення в контрольній групі ($0,846 \pm 0,016$), проміжні – у Ia підгрупі ($0,874 \pm 0,019$), максимальні – у Ib підгрупі ($0,911 \pm 0,020$; p<0,001).

Висновок. Запропонована комплексна профілактика прееклампсії (АСК + L-аргінін + вагінальний мікронізований прогестерон) у першовагітних сприяє стабілізації та поступовій нормалізації матково-плацентарного кровотоку впродовж II–III триместрів та підтримує збалансований цереброваскулярний кровоплин за даними доплерометрії очної артерії. Доплерометричні показники очної артерії (PSV2, PSV2/PSV1, PI OA) відображають стан цереброваскулярної реактивності і корелюють із високорезистентним типом кровотоку в маткових артеріях, що дозволяє оцінювати субклінічну ендотеліальну дисфункцію. Результати свідчать про доцільність використання доплерометрії очної артерії як інструменту моніторингу ефективності профілактичної терапії та раннього прогнозування прееклампсії.

Ключові слова: прееклампсія, першовагітні, доплерометрія очної артерії, цереброваскулярна реактивність, профілактика прееклампсії, матково-плацентарна гемодинаміка.

Актуальність. Прееклампсія є однією з провідних причин материнської та перинатальної захворюваності і смертності у світі [1, 5, 8, 22]. Незважаючи на прогрес у діагностиці та лікуванні, раннє прогнозування та ефективна профілактика прееклампсії залишаються актуальною проблемою сучасної акушерської практики [5, 6]. Особливо вразливими до розвитку цього ускладнення є першовагітні жінки, що обумовлено специфікою матково-плацентарної адаптації та підвищеною чутливістю ендотеліальної системи [7, 8].

Етіопатогенез прееклампсії тісно пов'язаний із плацентарною дисфункцією, зокрема зі зниженою дилатацією спіральних артерій матки, що призводить до ішемії плаценти [2, 14]. При фізіологічному перебігу вагітності контрольована інвазія трофобласту забезпечує належну морфологічну модифікацію стінки судин, тоді як при формуванні прееклампсії поверхнева інвазія залишає глибокі артеріоли інтактними, зменшуючи їх просвіт [2, 3, 9, 13]. Повноцінне ремоделювання спіральних артерій під час першої та другої хвиль інвазії супроводжується розширенням судинного просвіту, зниженням опору та сповільненням кровотоку, що ультрасонографічно проявляється низькорезистентним кровоплином у басейні маткових артерій з максимальною нормалізацією резистентності до 16-го тижня гестації [2, 4, 10, 17].

Доплерометрія дозволяє оцінити пульсаційний індекс (PI) та індекс резистентності (RI) в маткових артеріях, які відображають ступінь пульсації та опірність кровотоку. Високорезистентний кровотік у маткових артеріях є ультрасонографічним

маркером дефектної інвазії та потенційним предиктором розвитку прееклампсії [4, 18].

Середперспективних методів ранньої оцінки гемодинамічних змін, що передують клінічним проявам прееклампсії, особливе значення має доплерометрія очної артерії. Оскільки очна артерія є відгалуженням внутрішньої сонної артерії, показники кровотоку в ній чутливо відображають системні судинні зміни, характерні для генералізованого вазоспазму при прееклампсії [11, 12].

Доплерометрія очної артерії дозволяє оцінити стан інтракраніальної циркуляції та відображає системну ендотеліальну функцію, що є особливо цінним для стратифікації ризику розвитку прееклампсії на доклінічній стадії. Простота доступу та неінвазивність методики роблять її зручною для рутинного використання у клінічній практиці [15, 16, 19, 20].

На сьогодні відсутні чіткі критерії порушень материнського, матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку при прееклампсії, що підкреслює необхідність подальших досліджень у цьому напрямі. Враховуючи це, актуальним залишається вивчення особливостей цереброваскулярної реактивності у першовагітних залежно від застосованої медикаментозної профілактики, а також встановлення взаємозв'язку між доплерометричними показниками очної артерії та станом матково-плацентарного кровотоку. Результати зазначених досліджень можуть стати науковим підґрунтям для оптимізації комплексних профілактичних заходів і підвищення їх ефективності.

Ціль: оцінити вплив профілактичної терапії на показники цереброваскулярної реактивності

та маткової гемодинаміки у першовагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії та вивчити взаємозв'язок між параметрами цих систем.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця – КНП «Київська міська клінічна лікарня №5» Центр материнства і дитинства в період 2022–2025 рр. У проспективне дослідження включено 98 першовагітних жінок, стратифікованих за ризиком розвитку прееклампсії. До основної групи ($n = 68$) увійшли пацієнтки з високим ризиком розвитку прееклампсії. В залежності від застосованої медикаментозної профілактики жінок основної групи розподілено на дві підгрупи: до Ia підгрупи ($n = 36$) увійшли вагітні, комплексна профілактика прееклампсії яких ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 150 мг/добу з 11–13 до 35 тижнів вагітності, L-аргінін у дозі 3 г/добу (1 г тричі на день) протягом 8 тижнів із можливим продовженням курсу до 35 тижнів при збереженні ознак судинних порушень, а також вагінальний мікронізований прогестерон у дозі 400 мг/добу (200 мг двічі на день) до 33 тижнів; Ib підгрупу ($n = 32$) склали жінки, які отримували лише АСК у дозі 150 мг/добу з 11–13 до 35 тижнів. Контрольну групу ($n = 30$) сформували першовагітні жінки з низьким розрахованим ризиком розвитку прееклампсії, яким медикаментозну профілактику не проводили. Розподіл за ризиком відбувався за допомогою розробленої математичної мультифакторіальної моделі прогнозування прееклампсії у першовагітних жінок [5]. Відбір учасниць проводили рандомізовано.

Ультразвукове дослідження виконували на апараті Esaote MyLab X8 (Італія) з конвексним датчиком С1-8 (2–4 МГц). Всім пацієнткам проводили трансабдомінальну доплерометрію лівої та правої маткових артерій, визначали пульсаційний індекс (PI). Техніка обстеження відповідала рекомендаціям ISUOG: середньо-сагітальний зріз матки, ідентифікація

цервікального каналу, латеральне зміщення датчика до парацервікальних судинних сплетінь, візуалізація маткової артерії підйому до тіла матки до розгалуження на аркуатні артерії; процедуру повторювали на протилежному боці [21].

Доплерометрія очної артерії виконувалася з використанням лінійного датчика (7,5 МГц), поміщеного на закриту верхню повіку після нанесення гелю. Кольоровий доплер застосовували для ідентифікації артерії щодо зорового нерва, імпульсно-хвильовий доплер реєстрував 3–5 форм хвилі під кутом $\leq 20^\circ$, при тривалості огляду кожного ока кілька секунд для мінімізації впливу [19]. Вимірювання проводили послідовно в правій та лівій очних артеріях, після чого для аналізу використовувалося середнє значення кожного з показників.

Критерії включення в дослідження: перша вагітність; вік пацієнтки від 18 до 40 років; одноплідна вагітність; добровільна письмова згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: повторна або багатоплідна вагітність; вагітність, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій; важка соматична патологія у вагітної; відмова пацієнтки від участі у дослідженні.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмних пакетів EZR v.1.54 (R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) та MedStat v.5.2. Для описової статистики використовували медіану та міжквартильний інтервал або середнє та стандартне відхилення залежно від нормальності розподілу даних. Порівняння показників між трьома групами виконували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (One-way ANOVA) із подальшими парними порівняннями методом Tukey або з корекцією Бонферроні. Для порівняння показників у динаміці між триместрами застосовували парні t-тести або відповідні непараметричні тести. Вірогідність відмінностей вважали значущою при $p < 0,05$.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської Декларації.

Дослідження погоджено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол №195 від 26.05.2025 р.). Пацієнтки основної і контрольної груп, які надали добровільну згоду на участь у дослідженні, мали можливість відмовитись від участі в дослідженні на будь-якому з етапів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані доплерометрії маткової артерії в I триместрі (11-13 тижнів) показали, що у жінок із високим ризиком розвитку преєклампсії спостерігався підвищений опір та пульсаційність маткових артерій, що відповідає дефектній інвазії спіральних артерій і є раннім біомаркером появи клінічних проявів преєклампсії на більш пізніх гестаційних термінах. У таблиці 1 представлені показники пульсаційного індексу (Pulsatility Index of Uterine Artery – PI UtA) правої, лівої маткових артерій та їх середнє значення

(PI UtA ср.) у першому триместрі вагітності (11–13 тижнів) для жінок з високим (основна група) та низьким (контрольна група) ризиком розвитку преєклампсії.

Медіани та міжквартильні інтервали (Q25–Q75) вказують на вищі значення показників PI в основній групі порівняно з контролем, зокрема, PI UtA ср. у основній групі (2,52 [2,24–2,75]) перевищував показники контрольної групи (1,99 [1,79–2,14]) у 1,27 разів ($p < 0,001$). Оцінка PI UtA впродовж II–III триместрів дозволила простежити динаміку матково-плацентарного кровотоку у жінок із різним ризиком розвитку преєклампсії та оцінити вплив застосованих профілактичних заходів на гемодинамічні показники.

Отримані результати демонструють чітку тенденцію до покращення матково-плацентарного кровотоку у жінок, які отримували комплексну профілактику (табл. 2).

У 72,2 % пацієток Ia підгрупи показники PI UtA сягали референтних для гестаційного віку значень, що в 1,65 рази перевищувало кількість пацієток з нормативними показниками у Ib

Таблиця 1

Показники гемодинаміки в басейні маткових артерій в обстежених першовагітних в терміні гестації 11-13 тижнів

Показник	Основна група, n = 68 Me (Q25; Q75)	Контрольна група, n = 30 Me (Q25; Q75)	p
PI UtA п	2,46 (2,09; 2,87)	2,00 (1,76; 2,19)	< 0,001
PI UtA л	2,53 (2,14; 2,96)	1,95 (1,73; 2,18)	< 0,001
PI UtA ср.	2,53 (2,24; 2,75)	1,99 (1,79; 2,14)	< 0,001

Таблиця 2

Розподіл першовагітних за показниками пульсаційного індексу в маткових артеріях (PI UtA) у II триместрі (20-22 тижні) в залежності від медикаментозної профілактики, абс. ч., (%)

Основна група	PI UtA нормальний	PI UtA підвищений	p
Ia підгрупа, n = 36 (комплексна профілактика)	26 (72,2%)	10 (27,8%)	0,034
Ib підгрупа, n = 32 (монотерапія АСК)	14 (43,8%)	18 (56,2%)	

підгрупі. Отримані результати свідчать про ефективність застосування запропонованої комплексної медикаментозної профілактики щодо нормалізації матково-плацентарного кровотоку. Незважаючи на позитивну динаміку, у 10 (27,8%) пацієток показники PI UtA виходили за межі референтних значень, яким відповідно до розробленого протоколу продовжено прийом L-аргініну до 35+6 тижнів гестації.

Динаміку показників PI UtA у обстежених першовагітних залежно від схеми медикаментозної профілактики представлено на рис. 1.

У Ia підгрупі показник PI UtA зменшився у 1,46 рази (з $1,45 \pm 0,06$ у II триместрі до $0,99 \pm 0,09$ у III триместрі), що свідчить про поступову нормалізацію матково-плацентарного кровотоку на тлі запропонованої комплексної терапії.

У групі контролю показники пульсаційного індексу маткової артерії склали відповідно: II триместр – $1,39 \pm 0,06$, III триместр – $0,95 \pm 0,10$. У III триместрі показник PI UtA у Ia підгрупі перевищував контрольне значення лише на 4,2%, що свідчить про відновлення матково-плацентарного кровотоку під впливом комплексної профілактики.

У Ib підгрупі показник PI UtA знизився з $1,52 \pm 0,07$ у II триместрі до $1,04 \pm 0,09$ у III триместрі. Проте, у III триместрі його значення залишались на 9,5 % вищими, ніж у контрольній

групі, що свідчить про менш виражений вплив стандартизованих профілактичних заходів на стан матково-плацентарного кровотоку (рис 1).

Однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA свідчить про статистично значущу різницю показників між триместрами ($p < 0,001$): парні порівняння показали, що у III триместрі PI UtA у Ia підгрупі знизився на 5,1% у порівнянні з Ib підгрупою ($p = 1,3e-05$), та на 4,2 % перевищував показники контрольної групи II ($p = 0,0004$). У Ib підгрупі показники PI UtA у III триместрі перевищували відповідні значення у вагітних контрольної групи на 9,5 %, що свідчить про менш ефективний вплив монотерапії АСК на відновлення матково-плацентарної гемодинаміки.

Таким чином, визначена динаміка PI UtA підтверджує послідовність гемодинамічних змін від I до III триместру, що доводить переваги комплексної профілактики у нормалізації опору в маткових артеріях та оптимізації матково-плацентарної перфузії.

Оцінка матково-плацентарної гемодинаміки у II–III триместрах визначила, що підвищений опір у маткових артеріях може відображати системні судинні зміни у вагітних, що передують клінічній маніфестації ознак прееклампсії. З метою ранньої верифікації таких порушень проведено доплерометричне

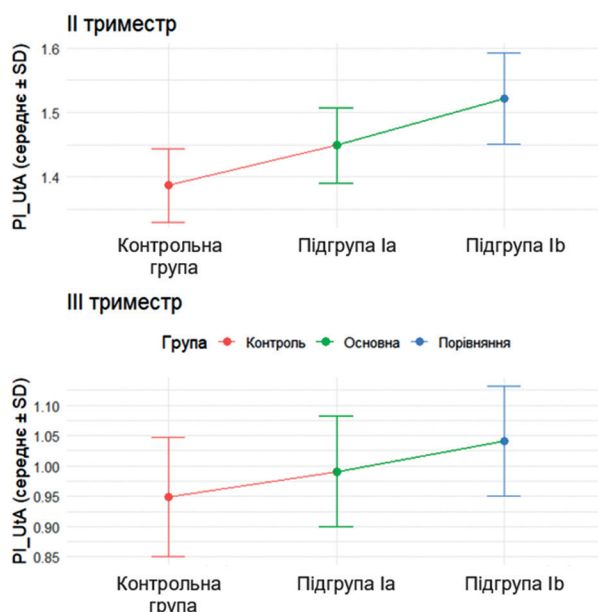


Рис. 1. Показники PI UtA у обстежених першовагітних залежно від схеми медикаментозної профілактики

дослідження очних артерій вагітних у II триместрі (20–22 тижні гестації).

Методика дослідження кровотоку в очних артеріях легко доступна для ультразвукової оцінки та відображає стан інтракраніальної циркуляції. Ключові параметри, що підлягали вимірюванню, включали першу (PSV1) та другу (PSV2) пікові систолічні швидкості, пульсаційний індекс (PI) та співвідношення PSV2/PSV1. Поява діастолічної виїмки або підвищення зазначених показників оцінювались як ознака генералізованого ангіоспазму та ендотеліальної дисфункції – характерних компонентів патогенезу преєклампсії.

Таким чином, оцінка доплерометричних характеристик очної артерії є логічним продовженням дослідження системної гемодинаміки вагітної та дозволяє поєднати локальні (матково-плацентарні) та центральні судинні зміни для більш точної стратифікації ризику та своєчасної корекції профілактичної терапії.

На рис. 2 представлено типову доплерограму очної артерії у II триместрі з візуалізацією першої та другої пікових систолічних швидкостей.

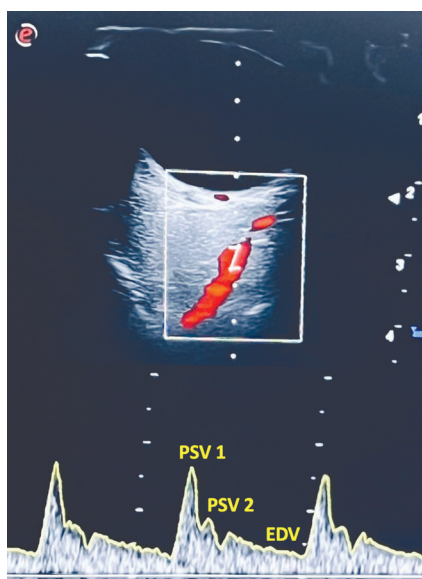


Рис. 2. Доплерограма очної артерії у II триместрі. Позначено першу (PSV1) та другу (PSV2) пікові систолічні швидкості, кінцеву діастолічну швидкість (EDV)

Результати доплерометрії очної артерії у II триместрі наведені в таблиці 3. PSV1, що відображає початкову фазу систолічного кровоплину, істотно не відрізнялась між

групами ($p=0,455$), що свідчить про співставний базовий рівень центральної гемодинаміки. Натомість, друга пікова систолічна швидкість (PSV2), яка є більш інформативним маркером судинного опору та тону інтракраніальних артерій, у Ib підгрупі на 7,8% ($30,64 \pm 1,24$ см/с) перевищувала аналогічний показник порівняно з контрольною групою ($28,42 \pm 1,15$ см/с) та на 5,3 % – з Ia підгрупою ($29,08 \pm 1,36$ см/с), $p < 0,001$. Аналогічну тенденцію відображає співвідношення PSV2/PSV1: найнижче – у контрольній групі ($0,846 \pm 0,016$), проміжне – у Ia підгрупі ($0,874 \pm 0,019$) та максимальне – у Ib підгрупі ($0,911 \pm 0,020$), $p < 0,001$.

Показник PI OA поступово зменшувався між групами: у Ia підгрупі він був на 1,8 % нижчим, ніж у контрольній групі ($1,10 \pm 0,038$ проти $1,08 \pm 0,046$). В Ib підгрупі відзначалось зниження зазначеного показника на 4,5 % проти контрольної групи, та на 2,8% – проти Ia підгрупи ($1,05 \pm 0,062$; $p < 0,001$), що може відображати феномени децентралізації кровотоку та цереброваскулярної вазодилатації при високому судинному стресі.

З огляду на вищезазначене, комплексна профілактика забезпечує більш збалансований цереброваскулярний кровотік, утримуючи доплерометричний профіль очної артерії у межах, наближених до фізіологічних значень. Варто зазначити, що монотерапія АСК виявилась недостатньою для запобігання формуванню гіпердинамічного типу кровотоку, що є типовим для доклінічної стадії преєклампсії.

На рисунку 3 представлено розподіл показника PSV2/PSV1 серед вагітних із нормальним та високорезистентним типом кровотоку в маткових артеріях. Визначено, що у пацієток із підвищеним PI UtA, співвідношення PSV2/PSV1 було вищим порівняно з жінками з референтними показниками матково-плацентарної гемодинаміки: у Ia підгрупі – на 3,3 %, у Ib підгрупі – на 7,7 % відносно контрольної групи.

Відображення паралельного приросту PSV2/PSV1 при збереженні високорезистентного кровотоку в UtA може свідчити про системну судинну адаптацію з ознаками центральної

Розподіл першовагітних за показниками доплерометрії очної артерії у II триместрі (20-22 тижні) в залежності від застосованої схеми медикаментозної профілактики

Показник	Контрольна група (n=30) (середнє ± SD)	Ia підгрупа (n=36) (середнє ± SD)	Ib підгрупа (n=32) (середнє ± SD)	P ANOVA
PSV1, см/с	33,61 ± 1,36	33,26 ± 1,41	33,63 ± 1,28	0,455
PSV2, см/с	28,42 ± 1,15	29,08 ± 1,36	30,64 ± 1,24	<0,001
PSV2/PSV1	0,846 ± 0,016	0,874 ± 0,019	0,911 ± 0,020	<0,001
PI OA	1,10 ± 0,038	1,08 ± 0,046	1,05 ± 0,062	<0,001

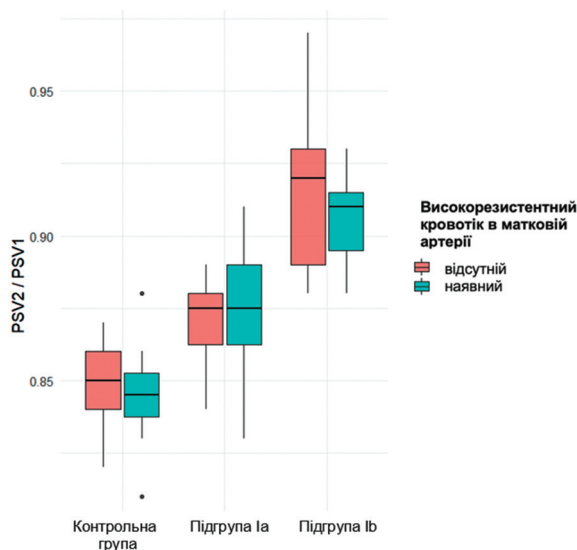


Рис. 3. Співвідношення показників PSV2/PSV1 очної артерії у II триместрі залежно від резистентності кровотоку в маткових артеріях в обстежених першовагітних

цереброваскулярної гіпердинамії у відповідь на периферичний ангіоспазм. Отримані результати підтверджують гіпотезу, що порушення матково-плацентарної перфузії супроводжується компенсаторною зміною мозкового кровотоку у вагітної, що є типовим для доклінічної стадії преєклампсії.

Важливо підкреслити, що навіть за умов профілактики, у жінок груп високого ризику зберігається тенденція до підвищення PSV2 та співвідношення PSV2/PSV1, порівняно з контрольною групою. Це дозволяє розглядати доплерометрію очної артерії у II триместрі не лише як інструмент моніторингу ефективності терапії, але і як перспективний маркер

субклінічної ендотеліальної дисфункції та раннього прогнозування преєклампсії, який доцільно інтегрувати в алгоритми стратифікації ризику.

ВИСНОВКИ

1. Комплексна профілактика преєклампсії (АСК + L-аргінін + вагінальний мікронізований прогестерон) у першо-вагітних жінок із високим ризиком розвитку захворювання сприяє стабілізації та поступовій нормалізації матково-плацентарного кровотоку впродовж II–III триместрів, що підтверджується зниженням

PI UtA у Ia підгрупі в 1,46 рази ($p < 0,001$). У III триместрі показник PI UtA у Ia підгрупі сягав референтних значень (відхилення +4,2 %), тоді як у Ib підгрупі на 9,5 % перевищував показники контрольної групи.

2. Доплерометричні параметри очної артерії (PSV2, співвідношення PSV2/PSV1, PI OA) у II триместрі чітко відображають стан цереброваскулярної реактивності та демонструють взаємозв'язок із високорезистентним типом кровотоку в маткових артеріях, що вказує на субклінічну ендотеліальну дисфункцію. У пацієток із підвищеним PI UtA співвідношення PSV2/PSV1 було вищим порівняно з жінками з референтними показниками: у підгрупі Ia – на 3,3 %, у підгрупі Ib – на 7,7%, у порівнянні з контрольною групою.
3. Запропонована комплексна профілактика прееклампсії сприяє оптимізації цереброваскулярного кровотоку, стабілізації доплерометричного профілю очної артерії у межах, наближених до фізіологічних значень, зокрема: PSV2 у Ib підгрупі перевищувала на 7,8% значення в контрольній групі та на 5,3 % – у Ia підгрупі, $p < 0,001$. Монотерапія АСК виявилась недостатньо ефективною для запобігання розвитку гіпердинамічного типу кровотоку, що характерно для доклінічної стадії прееклампсії.
4. Доплерометрія очної артерії у II триместрі може використовуватись як додатковий інструмент моніторингу ефективності профілактичної терапії та раннього прогнозування прееклампсії у першовагітних.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Проведення даного дослідження та написання рукопису виконано в рамках НДР кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (2024 – 2026 р.р.)

«Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку», No держ. реєстрації 0124U001136

REFERENCES

1. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, Souza JP; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014 Mar;121 Suppl 1:14-24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.
2. Allerkamp NH, Clark AR, Lee TC, Morgan TK, Burton GJ, James JL. Something old, something new: digital quantification of uterine vascular remodelling and trophoblast plugging in historical collections provides new insight into adaptation of the utero-placental circulation. *Hum Reprod*. 2021 Feb 18;36(3):571-586. doi: 10.1093/humrep/deaa303.
3. Arenas GA, Lorca RA. Effects of hypoxia on uteroplacental and fetoplacental vascular function during pregnancy. *Front Physiol*. 2024 Dec 18;15:1490154. doi: 10.3389/fphys.2024.1490154.
4. Arkorful J, Browne JL, Adu-Bonsaffoh K, Ali S, Srofenyoh E, Bloemenkamp KMW. Predictive accuracy of ophthalmic artery Doppler for pre-eclampsia: a systematic review. *BMJ Open*. 2025 Jun 27;15(6):e094348. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094348.
5. Beniuk V, Komar V. Personalizovana stratyfikacija ryzyku preeklampsii u pershovahitnykh: analiz retrospektyvnykh danykh ta matematychnye modelyuvannya. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 2025;(4):97–103. doi: 10.30841/2708-8731.4.2025.335430.
6. Beniuk V, Komar V, Kovaliuk T, Lastovetska L, Shcherba O, Shapovalyuk O. Anamnestychni predyktory ryzyku rozvytku preeklampsii: suchasnyi pohliad na problemu. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 2025;(3):104–112. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331554.

7. Boutin A, Gasse C, Guerby P, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. First-Trimester Preterm Preeclampsia Screening in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021 Jan;43(1):43-49. doi: 10.1016/j.jogc.2020.06.011.
8. Boutin A, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Feb;224(2):204.e1-204.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.008.
9. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Nov;221(5):437-456. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
10. Furuya M, Ishida J, Aoki I, Fukamizu A. Pathophysiology of placentation abnormalities in pregnancy-induced hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1301-13. doi: 10.2147/vhrm.s4009.
11. Gana N, Pittokopitou S, Solonos F, Perdeica A, Fitiri M, Nicolaides KH. Ophthalmic Artery Doppler Indices at 11-13 Weeks of Gestation in Relation to Early and Late Preeclampsia. *J Clin Med.* 2025 Jul 7;14(13):4811. doi: 10.3390/jcm14134811.
12. Gonser M, Vonzun L, Ochsenbein-Kölbl N. Ophthalmic artery Doppler in prediction of pre-eclampsia: insights from hemodynamic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jul;58(1):145-147. doi: 10.1002/uog.23665.
13. Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Płoska A, Dobrucki IT, Kalinowski L. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. *Biomolecules.* 2021 Jul 3;11(7):982. doi: 10.3390/biom11070982.
14. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, Gotsch F, Erez O. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S844-S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
15. Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, Da Silva Costa F, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):731-737. doi: 10.1002/uog.19002.
16. Kusuma RA, Rachman IT, Setyawan A, Welly A, Al Fattah AN, Nurdianti DS. Reference ranges for peak systolic velocity ratio of ophthalmic artery Doppler from first to third trimester based on serial Doppler measurements. *Arch Gynecol Obstet.* 2025 Aug 29. doi: 10.1007/s00404-025-08148-7.
17. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaitong P, Haas DM, Kassab GS, Romero R. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Mar;216(3):287.e1-287.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029.
18. Liu Y, Xie Z, Huang Y, Lu X, Yin F. Uterine arteries pulsatility index by Doppler ultrasound in the prediction of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Feb;309(2):427-437. doi: 10.1007/s00404-023-07044-2.
19. Nicolaides KH, Sarno M, Wright A. Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1098-S1101. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.039.
20. Sapantzoglou I, Wright A, Arozena MG, Campos RV, Charakida M, Nicolaides KH. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 19-23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jan;57(1):75-83. doi: 10.1002/uog.23528. Epub 2020 Dec 4. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Mar;59(3):407. doi: 10.1002/uog.24878.
21. Uterine arteries Doppler ultrasound: Patient information leaflet. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG); 2022. Available on: <https://www.isuog.org/static/73c20d81-c211-48cd-ae96e31f33252de0/Uterine-arteries-Doppler-Ultrasound-October-2022.pdf>.
22. WHO recommendation: Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization, 2011.

THE EFFECT OF PREVENTIVE THERAPY ON CEREBROVASCULAR REACTIVITY AND UTERINE ARTERY HEMODYNAMICS IN PRIMIGRAVIDAS AT HIGH RISK OF DEVELOPING PREECLAMPSIA

¹Beniuk V.O., ¹Komar V.M., ¹Nykoniuk T.R., ²Manzhula L.V., ¹Dyndar O.A.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Hospital No. 5 Maternal and Child Health Center, Kyiv, Ukraine

Background. Despite significant progress in diagnosis and treatment, early prediction and effective prevention of preeclampsia remain pressing challenges in modern obstetric practice. Primiparous women are at increased risk of developing preeclampsia due to the specifics of uteroplacental adaptation and greater vulnerability of the endothelial system.

Aim: to evaluate the impact of prophylactic therapy on cerebrovascular reactivity and uterine artery hemodynamics in primiparous women at high risk of preeclampsia and to investigate the relationship between parameters of these systems.

Materials and methods. A prospective study was conducted involving 98 primiparous women. The main group (n = 68) included patients at high risk for developing preeclampsia. Depending on the type of pharmacological prophylaxis, the main group was divided into two subgroups: Subgroup Ia (n = 36) received comprehensive preeclampsia prevention, including acetylsalicylic acid (ASA) (150 mg/day from 11–13 to 35 weeks of gestation), L-arginine (3 g/day until 35 weeks if vascular disturbances persisted), and vaginal micronized progesterone (400 mg/day until 33 weeks). Subgroup Ib (n = 32) included women who received only ASA (150 mg/day from 11–13 to 35 weeks). The control group (n = 30) consisted of low-risk pregnant women who did not receive pharmacological prophylaxis. Cerebrovascular reactivity was assessed using ophthalmic artery Doppler in the second trimester (20–22 weeks), determining the first (PSV1) and second (PSV2) peak systolic velocities, pulsatility index (PI), and the PSV2/PSV1 ratio. For comparison, uterine artery hemodynamic parameters (PI UtA) were measured in the second and third trimesters. Statistical analysis was performed using methods of variation statistics; results were considered significant at $p < 0.05$.

Results. In Ia subgroup PI UtA decreased 1.46-fold – from 1.45 ± 0.06 in the second trimester to 0.99 ± 0.09 in the third trimester – approaching the reference level of the control group, which indicates normalization of the uteroplacental blood flow under the influence of comprehensive prophylaxis. In Ib subgroup, the PI UtA decreased from 1.52 ± 0.07 to 1.04 ± 0.09 ; however, it remained 9.5% higher than in the control group (ANOVA $p < 0.001$). Doppler parameters of the ophthalmic artery in the second trimester showed that PSV1 did not differ significantly between groups ($p = 0.455$), indicating a baseline level of central hemodynamics. PSV2 in Ib subgroup (30.64 ± 1.24 cm/s) exceeded the values of the control group (28.42 ± 1.15 cm/s) by 7.8% and those of Ia subgroup (29.08 ± 1.36 cm/s) by 5.3% ($p < 0.001$). A similar trend was observed in the PSV2/PSV1 ratio: the lowest values were in the control group (0.846 ± 0.016), intermediate in Ia subgroup (0.874 ± 0.019), and the highest in Ib subgroup (0.911 ± 0.020) ($p < 0.001$).

Conclusion. The proposed comprehensive preeclampsia prophylaxis (ASA + L-arginine + vaginal micronized progesterone) in primiparous women promotes stabilization and gradual normalization of uteroplacental blood flow throughout the second and third trimesters and maintains balanced cerebrovascular perfusion according to ophthalmic artery Doppler. Ophthalmic artery Doppler parameters (PSV2, PSV2/PSV1, PI OA) reflect cerebrovascular reactivity and correlate with high-resistance uterine artery blood flow, allowing assessment of subclinical endothelial dysfunction. The results support the use of ophthalmic artery Doppler as a tool for monitoring the effectiveness of prophylactic therapy and early prediction of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, primigravid women, ophthalmic artery Doppler, cerebrovascular reactivity, preeclampsia prevention, uteroplacental hemodynamics.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ АДЕНОМІОЗУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Сусак К.І. <https://orcid.org/0009-0003-6894-004X>
Курочка В.В. <https://orcid.org/0000-0001-6800-310X>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

kurochkavv78@gmail.com

Актуальність. Аденоміоз супроводжується порушенням менструальної функції, репродуктивного здоров'я, больовим синдромом, анемією, що знижує якість життя жінок.

Ціль: оцінити вплив комплексної терапії аденоміозу на імунологічний статус, гормональний гомеостаз та якість життя жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Проведено аналіз та дана оцінка впливу гормонотерапії 90 жінкам з аденоміозом (основна група), які в залежності від отримуваного лікування розподілені на дві співставні групи. Жінки I групи (n=45) використовували комплексну терапію: агоніст гонадотропін-релізинг-гормону, імуномодулятор, вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою, ректальні супозиторії з стрептокіназою та стрептодорназою. Пацієнтки II групи (n=45) отримували дієногест. Оцінку показників стану здоров'я проводили через 3, 6 та 12 місяців. Контрольну групу склали 30 жінок репродуктивного віку без вираженої соматичної та гінекологічної патології.

Результати. Вивчено вплив комплексної терапії та дієногесту на клінічний перебіг, об'єм менструальної крововтрати, показники імунного та гуморального гомеостазу у жінок з аденоміозом. Проведене лікування сприяло зниженню показників онкомаркера СА 125 в 3,7 рази, підвищенню рівня гемоглобіну в 1,3 рази, феритину в 4,4 рази, сироваткового заліза в 2,5 рази, збільшенню цитотоксичного індексу НК-клітин в 1,7 рази, зниженню рівня ФСГ в 2 рази, ЛГ в 1,5 рази та естрадіолу в 1,9 рази в динаміці спостереження у порівнянні з терапією дієногестом. Використання комплексної терапії аденоміозу покращує показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я.

Висновки. Комплексна терапія аденоміозу нормалізує показники онкомаркерів, імунного та гуморального статусу, стабілізує гематологічні показники в порівнянні з терапією дієногестом, підвищує рівень якості життя.

Ключові слова: аденоміоз, непліддя, ендометріоз, жіноча сексуальна дисфункція, імунний гомеостаз, імуннокорегуюче і гормональне лікування, репродуктивне здоров'я, цитотоксичний індекс, якість життя.

Актуальність. Ендометріоз займає третє місце в структурі гінекологічної захворюваності, зустрічається у 15,0-20,0% жінок репродуктивного віку та є актуальною проблемою сьогодення у зв'язку зі зростанням частоти та поширеності патологічного процесу. Частота непліддя при аденоміозі становить від 25,0% до 50,0% [1, 2].

Аденоміоз є актуальною проблемою для жінок репродуктивного віку, оскільки супроводжується порушенням менструальної функції та репродуктивного здоров'я. Больовий синдром, рясні та тривалі маткові кровотечі, анемізація, розлади функцій життєво важливих органів та систем знижують працездатність і якість життя жінок, тому визначають не лише медичне, але і соціальне значення цієї проблеми [3]. Аденоміоз супроводжується диспареунією, що веде до порушення сексуальної функції жінок. Розлади у статевій сфері негативно впливають на відносини у сім'ї та суспільстві [4]. До факторів ризику аденоміозу відносять хірургічні втручання на матці, гормональні порушення, запальні процеси органів малого тазу, спадковість [5, 6].

Провідну роль у реалізації патогенезу аденоміозу відіграють компоненти імунної системи, серед яких на особливу увагу заслуговують натуральні кілери (НК-клітини). НК-клітини модифікують і лізують ектопічний ендометрій, порушення їх активності сприяє виникненню аденоміозу і підвищенню його інвазивності. Виявлено зниження цитотоксичності НК-клітин до аутологічного ендометрію та зниження їх активності в крові і перитонеальній рідині. Відзначено низький вміст диференційованих натуральних кілерів у периферичній крові хворих на аденоміоз. У здійсненні контрольно-регуляторної функції мають важливе значення локально продукуючі фактори росту цитокіни імунного походження, які впливають на процеси проліферації, диференціювання різних клітин [7, 8].

Роль ендокринних порушень при аденоміозі, як на рівні центральних механізмів регуляції, так і місцевих факторів, пов'язаних з локальними змінами рівня гормонів і їх

рецепції чутливими клітинами, вивчена докладно. Проте, проблема лікування аденоміозу до теперішнього часу остаточно не вирішена. Терапія аденоміозу із застосуванням новітніх методів і технологій передбачає зменшення больового та геморагічного синдрому, підвищення можливості настання вагітності; максимального відтермінування рецидиву захворювання [9, 10].

Ціль: оцінити вплив комплексної терапії аденоміозу на імунологічний статус, гормональний гомеостаз та якість життя жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації та законодавства України і погоджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022 року). Всі учасники дослідження надали згоду на проведення даного дослідження та інформовані в повній мірі щодо основної мети, завдань і тривалості основних етапів дослідження.

Проведено аналіз та дана оцінка впливу гормонотерапії у 90 жінок з аденоміозом (основна група), які в залежності від отриманого лікування розподілені на дві співставні групи. Жінки I групи (n=45) використовували комплексну терапію: агоніст гонадотропін-релізинг-гормону (а-ГнРГ) - 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз в 28 діб протягом 6 місяців, імуномодулятор до складу якого входять флавоноїди – по 1 капсулі 1 раз на добу 1 місяць, вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою з 3-го по 6-й місяць по 1 на ніч 10 діб (3 курси), ректальні супозиторії зі стрептокіназою 15000 МО та стрептодорназою 1250 МО у 1-й, 3-й, 5-й місяці лікування по 1-му на ніч 10 діб; пацієнтки II групи (n=45) отримували 6 місяців дієногест по 2 мг 1 раз на добу в безперервному режимі. Оцінку показників стану здоров'я проводили через 3, 6 місяців терапії та на 12 місяці (через 6 місяців після відміни лікування). Контрольну

групу склали 30 жінок репродуктивного віку без вираженої соматичної та гінекологічної патології.

Обстеження виконувалось відповідно до Наказу МОЗ України № 319 «Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Тактика ведення пацієнок з генітальним ендометріозом» від 06.04.2016 [11].

Оцінку об'єму менструальної крововтрати проводили за допомогою карт менструальної крововтрати «Pictorial Blood Assessment Chart» (PBAC). Пацієнтки заповнювали карти впродовж одного менструального циклу перед проведенням терапії, на 3-ому, 6-ому та 12-ому місяцях спостереження. Сумарна оцінка, що перевищувала 100 балів, відповідала об'єму менструальної крововтрати більше 80-100 мл, і розглядалася як рясна.

Для визначення інтенсивності болю використовували числову шкалу оцінки за 11-бальною шкалою від 0 (відсутність болю) до 10 (нестерпний біль): помірний – 1-3, середньої інтенсивності – 4-7, сильний біль – 8-10 балів. Оцінювання інтенсивності болю у жінок обстежуваних груп проводили в перший день менструального циклу впродовж 24 годин однократно.

Гормональний гомеостаз жінок оцінювали за показниками вмісту фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого гормонів (ЛГ), естрадіолу (E2) в сироватці крові. Визначення онкомаркера СА 125 та феритину проводили за допомогою імуноферментного аналізу на апараті Pris Matic Monobind (США), з використанням адаптованих реактивів Monobind (США). Імунологічний статус жінок визначали шляхом дослідження цитотоксичного індексу (ЦІ) натуральних кілерів, який розраховували за формулою: $ЦІ = (1 - \text{дослід}/\text{контроль}) \times 100\%$.

Вивчення якості життя здійснювали шляхом вивчення стану пацієнок на 12-ому місяці спостереження за допомогою анкети SF-36, яка складається з 8 шкал, максимальне значення кожної 100 балів (від 0 до 100 балів – чим вища кількість балів, тим вища якість життя).

Статистичну обробку результатів дослідження виконували з використанням критеріїв Фішера; обчислення – за допомогою програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 13.0. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порушення менструального циклу за типом рясних тривалих кровотеч перед початком лікування виявлено у 82 (91,1%) жінок з аденоміозом, об'єм щомісячної менструальної крововтрати склав $148,4 \pm 3,6$ бали, що в 1,7 рази перевищував показник контрольної групи ($89,2 \pm 2,9$ балів, $p < 0,05$).

Зниження менструальної крововтрати відзначено вже в перші 3 місяці терапії: в I групі – на 100%, у II – на 68,2%. Об'єм крововтрати через 3 місяці гормонотерапії склав в I групі 0 балів, у II групі – $27,2 \pm 7,3$ бали. Кров'янисті виділення на тлі прийому дієногесту спостерігались у 9 (20,0%) жінок, у разі використання комплексної терапії – не визначались у жодної жінки. У 45 (100%) хворих I групи через 6 місяців лікування менструально подібні виділення не спостерігались. Об'єм менструальної крововтрати у пацієнок II групи зменшився на 86,6%, зокрема, кров'янисті виділення спостерігались у 2 (4,4%) жінок ($19,5 \pm 2,6$ бали). Через 12 місяців у пацієнок I групи об'єм менструальної крововтрати склав $50,6 \pm 9,4$ балів, у II групі – $88,3 \pm 10,2$ бали, що в 1,7 рази перевищувало показники I групи жінок ($p < 0,05$).

До початку лікування всі обстежені жінки з аденоміозом ($n=90$) скаржились на біль, рівень інтенсивності якого складав $8,8 \pm 0,9$ балів. Через 3 місяці застосування гормональної терапії хворі обох груп відзначали зменшення больових відчуттів: у пацієнок I групи зареєстровано зниження інтенсивності болю на 67,0%, що за шкалою числової оцінки становило $2,9 \pm 0,7$ бали; в II групі – на 40,9% ($5,2 \pm 0,8$ бали). Через 6 місяців в I групі жінки не відмічали болю, в той час як в II групі показники знизились на 84,1% від вихідного рівня та склали $1,4 \pm 0,3$ бали. На 12-ому

місяці спостереження в усіх жінок I групи відмічалась відсутність больового синдрому, у жінок II групи інтенсивність болю мала тенденцію до зростання і складала $5,5 \pm 0,6$ балів, що за шкалою числової оцінки відповідає середньому ступеню інтенсивності.

Диспареунію перед проведенням лікування діагностовано у 59 (65,5%) жінок з аденоміозом. Впродовж періоду спостереження відмічалось достовірне зменшення кількості пацієток із зазначеною сексуальною дисфункцією в обох досліджуваних групах. Слід зазначити, що через 12 місяців у пацієток I групи проявів диспареунії не спостерігалось в жодному випадку, на відміну від 12 (26,7%) пацієток II групи ($p < 0,05$).

Надмірна менструальна крововтрата є однією з причин розвитку залізодефіцитної анемії. У 80 (88,9%) жінок з аденоміозом перед проведенням гормональної терапії рівень гемоглобіну був нижчим за 110 г/л, тоді як у контрольній групі зниження рівня гемоглобіну виявлено лише у 2 (6,7%) жінок ($p < 0,05$).

В процесі гормонотерапії зафіксовано зростання рівня гемоглобіну на 3-ому та 6-ому місяці спостереження в обох досліджуваних групах (рис. 1): на 3 місяці у пацієток I групи на 14,8%, у пацієток II групи – на 12,1%; на 6 місяці у I групі – на 22,9%, у II – на 17,0% від початкового.

Через 12 місяців у жінок I групи зберігалась тенденція до зростання показника – на 27,2% від початкового рівня ($130 \pm 8,2$ г/л). В II групі після припинення гормонотерапії відмічалось зниження рівня гемоглобіну, в середньому, до $111,5 \pm 7,4$ г/л, що зумовлено рясними менструаціями після відміни терапії.

У пацієток з аденоміозом перед початком лікування зниження рівня феритину відмічено у 77 (85,5%), сироваткового заліза у 72 (80,0%) хворих, що вказує на виснаження загальних запасів заліза. До лікування рівень феритину у жінок з аденоміозом був в 2,5 рази нижчим у порівнянні з показниками контрольної групи, та становив $8,7 \pm 1,4$ нг/мг проти $21,4 \pm 2,0$ нг/мл, відповідно ($p < 0,05$), (рис.2).

Через 3 місяці у жінок I групи показник рівня феритину підвищився в 1,6 рази

($14,1 \pm 1,9$ нг/мл), через 6 місяців – в 3,3 рази ($28,5 \pm 2,3$ нг/мл), через 12 місяців – в 4,4 рази ($38,3 \pm 2,9$ нг/мл) від вихідного рівня. У II групі рівень феритину на 3 місяці збільшився в 1,5 рази ($12,9 \pm 1,7$ нг/мл), на 6 місяці – в 3,1 рази ($27,4 \pm 2,0$ нг/мл) порівняно з вихідним рівнем. Через 6 місяців після відміни дієногесту у пацієток II групи спостерігалось зниження рівня феритину ($23,9 \pm 2,8$) нг/мл.

Рівень сироваткового заліза у жінок з аденоміозом до початку лікування складав $8,3 \pm 1,7$ мкмоль/л проти $10,5 \pm 1,5$ мкмоль/л в контрольній групі ($p < 0,05$), (рис. 3). У жінок I групи на тлі комплексної терапії зазначений показник мав тенденцію до підвищення: на 3-ому місяці – в 1,5 рази ($12,4 \pm 1,4$ мкмоль/л), на 6 місяці – в 2 рази ($16,5 \pm 1,8$ мкмоль/л), через 12 місяців – в 2,5 рази ($20,6 \pm 2,1$ мкмоль/л). У II групі через 3 місяця терапії дієногестом також відзначено підвищення сироваткового заліза в 1,4 рази ($11,9 \pm 1,2$ мкмоль/л); через 6 місяців – в 1,7 рази ($14,4 \pm 1,9$ мкмоль/л). Через 6 місяців у пацієток II групи після відміни дієногесту, тобто на 12 місяці спостереження, виявлено тенденцію до зниження рівня сироваткового заліза на 23,6% ($11,0 \pm 2,0$ ммоль/л), що обумовлено відновленням менструальних кровотеч.

Середня концентрація ФСГ у жінок з аденоміозом перевищувала даний показник жінок контрольної групи в 1,4 рази, що складало $8,26 \pm 0,75$ та $6,09 \pm 0,61$ мМО/мл, відповідно ($p < 0,05$), (табл. 1).

У I групі відмічено достовірне зниження вмісту ФСГ до 6-го місяця терапії на 89,34% ($1,22 \pm 0,81$ мМО/мл). На тлі запропонованої комплексної терапії на 12-ому місяці спостереження середній рівень ФСГ у обстежених жінок стабілізувався і сягав $4,15 \pm 2,9$ мМО/мл. У II групі виявлено статистично значиме зниження показників ФСГ ($p < 0,05$): на 3 місяці – на 23,6% ($6,31 \pm 0,58$ мМО/л); на 6 місяці – на 35,8% ($5,3 \pm 0,74$ мМО/мл). На 12 місяці спостереження, через 6 місяців після припинення терапії дієногестом, середній рівень ФСГ статистично достовірно не відрізнявся від показників на 6 місяці терапії ($p > 0,05$) і складав $5,72 \pm 0,63$ мМО/мл.

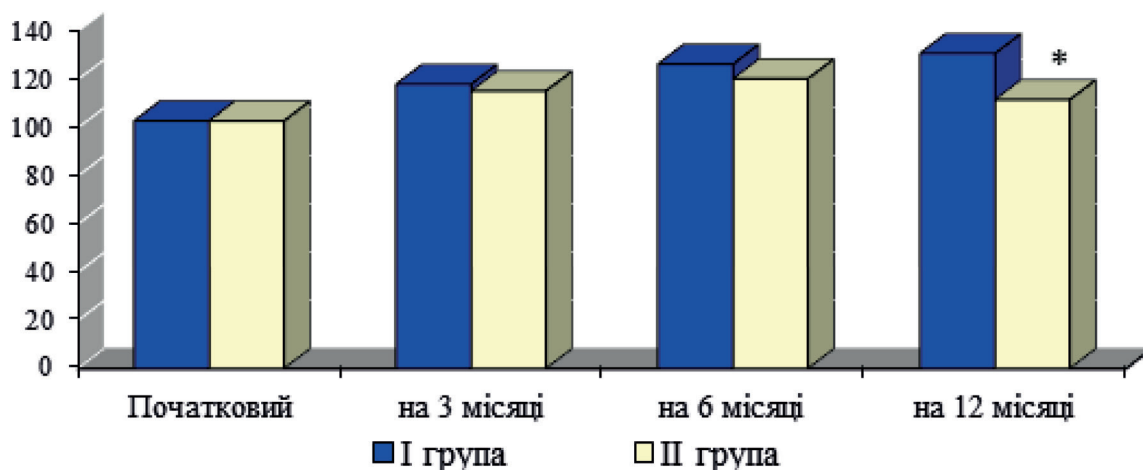


Рис. 1. Концентрація гемоглобіну в динаміці лікування аденоміозу,
* – статистично достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$)

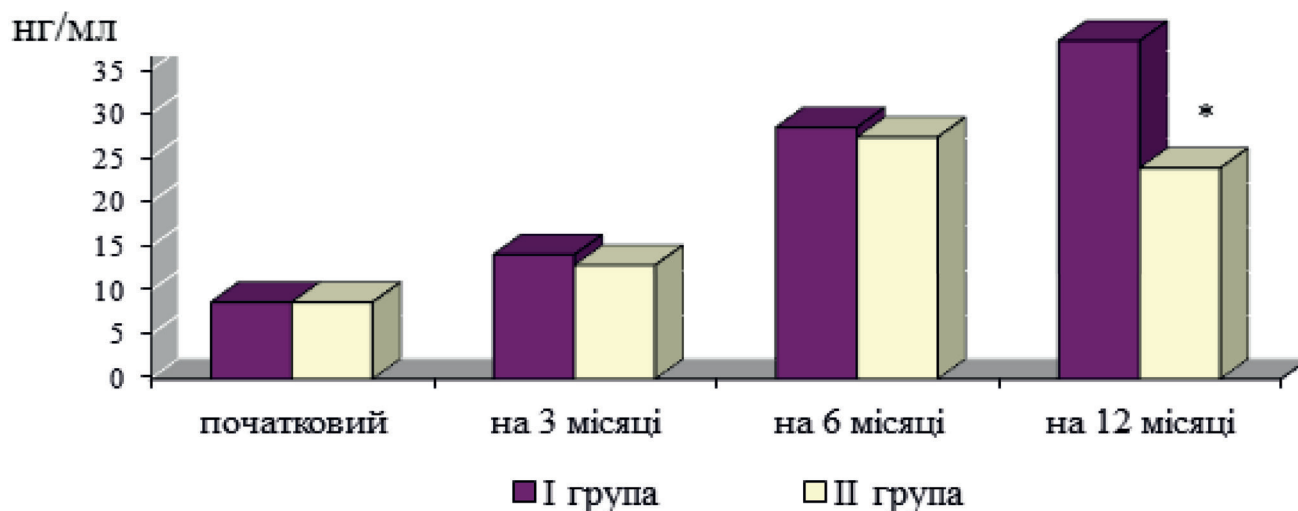


Рис. 2. Динаміка концентрації феритину на тлі гормонотерапії,
* – статистично достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$)

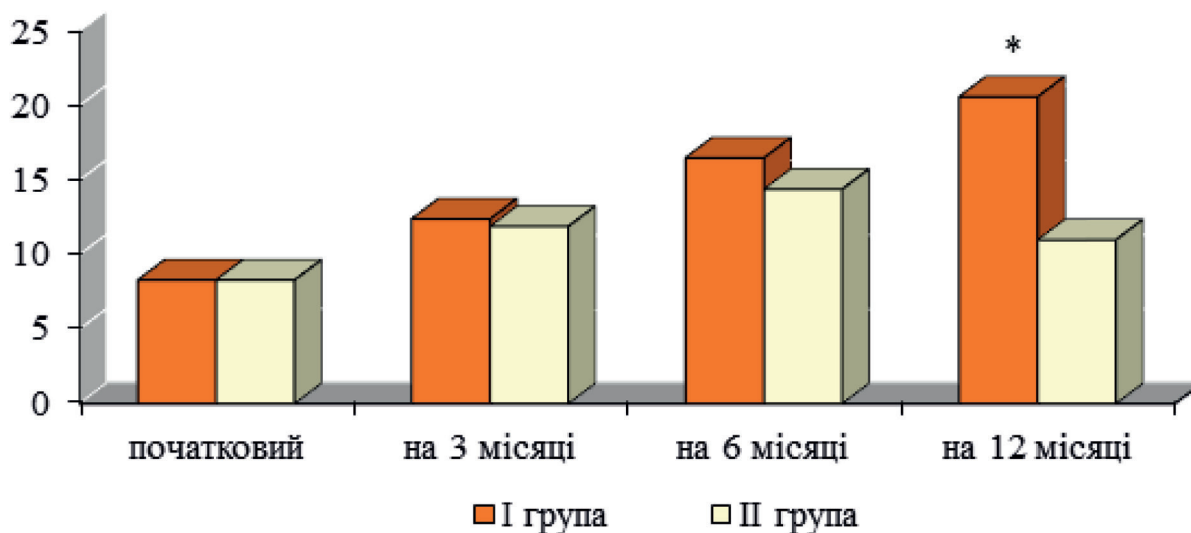


Рис. 3. Рівень сироваткового заліза в динаміці спостереження,
* – статистично достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$)

Динаміка показників гонадотропних гормонів на тлі гормонотерапії

Гормони	Група	початковий		3 місяці		6 місяців		12 місяців	
		М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
ФСГ, мМО/мл	I	8,26	0,75	5,81	0,68	1,22 *	0,81	4,15	2,99
	II	8,26	0,75	6,31	0,58	5,3	0,74	5,72	0,63
ЛГ, мМО/мл	I	8,7	0,3	6,45	0,45	2,28 *	0,31	5,77	0,82
	II	8,7	0,3	6,52	0,6	5,4	0,55	7,23	0,53

Примітка. ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; * – статистично достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$)

Рівень секреції ЛГ $8,7 \pm 0,3$ мМО/мл був у 1,7 рази вищим ($p < 0,05$) порівняно з показниками жінок контрольної групи ($5,04 \pm 0,53$ мМО/мл). На 3-ому місяці лікування виявлено зниження рівня ЛГ у пацієток I групи на 25,9%, у II досліджуваній групі – на 25,0%. У разі застосування дієногесту рівень ЛГ на 6-ому місяці достовірно не змінювався ($5,4 \pm 0,55$ мМО/мл), тоді як на 12-ому місяці після відміни препарату мав тенденцію до зростання на 33,9% ($7,23 \pm 0,53$ мМО/мл). У жінок, що отримували комплексне лікування, рівень ЛГ через 6 місяців терапії знизився на 79,8% і становив $2,28 \pm 0,31$ мМО/мл. До 12-го місяця спостереження відзначалося поступове підвищення даного показника до $5,7 \pm 1,82$ мМО/мл, що відповідало показникам контрольної групи жінок.

Середній вміст естрадіолу (E2) у хворих з аденоміозом у 1,6 рази перевищував показники жінок контрольної групи і складав $0,93 \pm 0,06$ нмоль/л та $0,58 \pm 0,05$ нмоль/л, відповідно ($p < 0,05$). За час спостереження відзначалось достовірне зниження рівня естрадіолу до 6-го місяця на тлі терапії у жінок в обох обстежуваних групах ($p < 0,05$). У пацієток, що застосовували запропоновану комплексну терапію, спостерігалось різке зниження рівня естрадіолу в сироватці крові: через 3 місяці – на 81,8% ($0,2 \pm 0,03$ нмоль/л), через 6 місяців – на 91,8% ($0,09 \pm 0,01$ нмоль/л) від вихідного рівня, що відповідає стану вираженої гіпоестрогенії. Через 12 місяців після проведення комплексної

терапії цей показник сягав нормативних значень ($0,5 \pm 0,04$ нмоль/л). У пацієток II групи при використанні дієногесту через 3 місяці лікування рівень естрадіолу зменшився в 1,5 рази ($0,76 \pm 0,03$ нмоль/л), через 6 місяців – на 75,5% ($0,27 \pm 0,06$ нмоль/л) від вихідних даних. На 12 місяці спостереження, після відміни дієногесту рівень естрадіолу підвищився та становив $0,65 \pm 0,04$ нмоль/л, що свідчить про можливий рецидив хвороби. Таким чином, отримані результати свідчать про стійкий позитивний вплив застосованої комплексної терапії на гормональний стан жінок.

Середній рівень СА-125 у жінок основної групи складав $42,6 \pm 3,53$ ОД/мл, що в 3,2 рази перевищував показники контрольної групи – $13,2 \pm 2,84$ ($p < 0,05$). Нормалізація показників СА-125 на тлі проведеної гормональної терапії спостерігалась в обох обстежуваних групах (рис. 4.).

У I групі на 3-ому місяці комплексної терапії діагностовано зниження СА-125 в 1,9 рази ($22,5 \pm 2,46$ ОД/мл), в II групі – в 1,7 рази ($24,7 \pm 2,31$ ОД/мл), відповідно. В I досліджуваній групі на 6-ому місяці терапії визначено зниження СА-125 в 3,8 рази ($11,2 \pm 3,3$ ОД/мл), в II групі – в 3,4 рази ($12,4 \pm 2,81$ ОД/мл). На 12 місяці спостереження у жінок I групи показник онкомаркера СА-125 знизився в 4,4 рази ($9,6 \pm 1,97$ ОД/мл) від вихідного рівня. Після припинення прийому дієногесту у жінок II групи відзначалось підвищення рівня СА-125

до $21,8 \pm 3,2$ ОД/мл ($p < 0,05$), що може свідчити про можливість прогресування аденоміозу.

До початку лікування вихідний рівень цитотоксичного індексу НК-клітин у жінок з аденоміозом був у 1,8 рази нижчим, ніж в контрольній групі, що становило $27,6 \pm 2,0\%$ проти $48,9 \pm 2,4\%$, відповідно до груп спостереження. Отримані результати можуть свідчити про зниження імунологічної реактивності у даної категорії жінок ($p < 0,05$), (рис. 5).

Так, рівень цитотоксичного індексу НК-клітин впродовж 12 місяців спостереження в II групі на тлі проведеної терапії дієногестом залишався низьким та достовірно не змінювався ($p > 0,05$). Рівень цитотоксичного індексу НК-клітин в I групі через 3 місяці збільшився в 1,4 рази ($37,8 \pm 3,2\%$), через 6 місяців – в 1,8 рази ($49,4 \pm 2,91\%$) від вихідних даних ($p < 0,05$). Через 12 місяців спостереження показники цитотоксичного індексу НК-клітин у жінок I групи статистично достовірно не відрізнялись

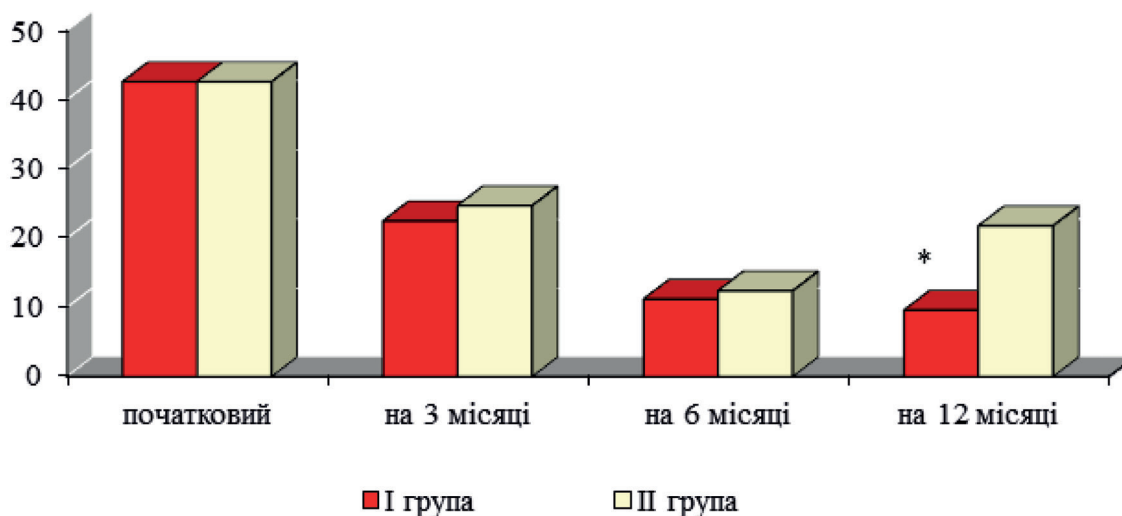


Рис. 4. Стан показників СА-125 в процесі терапії жінок з аденоміозом, * – статистично достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$)

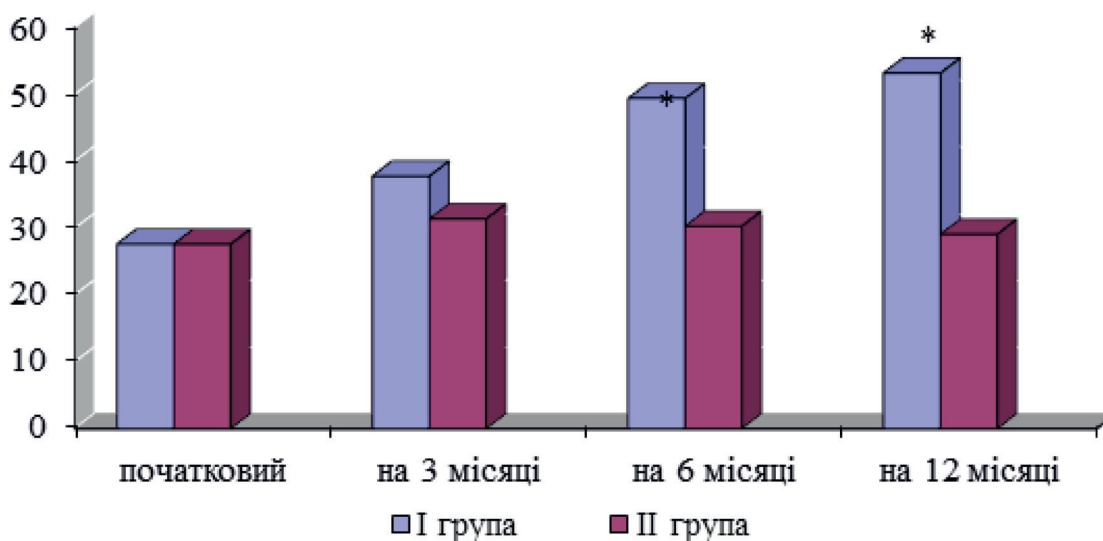


Рис.5. Цитотоксичний індекс НК-клітин у жінок з аденоміозом при проведенні гормонотерапії, * – статистично достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$)

від результатів на 6-ому місяці спостереження (по завершенню комплексної терапії) ($p > 0,05$).

Дослідження якості життя жінок з аденоміозом проведено з використанням опитувальника SF36 через 12 місяців спостереження. В I групі медіани параметрів фізичного функціонування склали 83 бали, рольового фізичного функціонування – 88, інтенсивності болю – 96, загального стану здоров'я – 90, що характеризують фізичний компонент здоров'я. В II групі медіани параметрів фізичного функціонування склали 60 балів, рольового фізичного функціонування – 49, інтенсивності болю – 53, загального стану здоров'я – 42. В I групі медіани параметрів психічного здоров'я склали 95 балів, рольового емоційного функціонування – 85, соціального функціонування – 90, життєвої активності – 97, що характеризують психічний компонент здоров'я. В II групі медіани параметрів психічного здоров'я склали 63 бали, рольового емоційного функціонування – 53, соціального функціонування – 64, життєвої активності – 58. Таким чином, інтегральний показник якості життя на тлі комплексної терапії складав – 724 бали, на тлі дієногесту – 442 бали, який в 1,6 рази перевищує аналогічний показник пацієток II групи ($p < 0,05$), що свідчить про покращення фізичного та психічного компонентів здоров'я у жінок з аденоміозом на фоні запропонованої нами терапії.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована комплексна терапія сприяла збільшенню цитотоксичного індексу НК-клітин в 1,7 рази, зниженню рівня ФСГ в 2 рази, ЛГ в 1,5 рази та естрадіолу в 1,9 рази у жінок з аденоміозом у порівнянні зі стандартизованими методами лікування.
2. Застосування лікувального комплексу вплинуло на зниження показників онкомаркера СА 125 в 3,7 рази, підвищення рівня гемоглобіну в 1,3 рази, феритину в 4,4 рази, сироваткового заліза в 2,5 рази в динаміці спостереження у порівнянні з терапією дієногестом.

3. Використання комплексної терапії аденоміозу підвищує показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я, що покращує рівень якості життя жінок репродуктивного віку з аденоміозом (інтегральний показник якості життя в 1,6 рази більший в порівнянні з II групою).

Перспективи подальших досліджень.

З нашої точки зору, перспективним є продовження спостереження за жінками з аденоміозом, яким проводилась комплексна терапія, з метою попередження рецидивів даного захворювання та оцінки репродуктивного потенціалу після проведеної терапії.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Vovk-Shulha S.O., Khmil, S.V. Epidemiology and risk factors of uterine leiomyoma and genital endometriosis. Bulletin of social hygiene and health care organizations of Ukraine, 2024;1:81-88. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2024.1.14629>.
2. Pados G., Gordts S., Sorrentino F., Nisolle M., Nappi L., Daniilidis A. Adenomyosis and infertility: a literature review. Medicina, 2023;359(9):1551. DOI: 10.3390/medicina59091551.
3. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis. Semin Reprod Med 2020;38(2–03):129–143 DOI: 10.1055/s-0040-1716687.
4. Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Sexual dysfunction

- as an early marker of endometriosis. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2020;2(70):86-91. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7-8.2021.250830>.
5. Nodler JL, Harris HR, Chavarro JE, Frazier AL, Missmer SA. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3): 257.e1-e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.010.
 6. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10554. DOI: 10.3390/ijms221910554.
 7. Beniuk VO, Altibaeva DM, Goncharenko VM, Kurochka VV. The role of immune mechanisms in the development of benign uterine pathology. *Health Women*. 2016;(5):30-32. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/HW.2016.111.30.
 8. Scherbyna M, Chekhunova A. The state of the cytokine profile in patients with adenomyosis. *Neonatal Surg Perinatal Med*. 2022;12(43):43-49. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.8.
 9. Korzhevsky O.I., Yuryeva L.M. Etiopathogenesis of adenomyosis and modern approaches to its treatment. *Medical sciences «Colloquium-journal»* 2025;52(245):48-51. [in Ukrainian]. Available on: <https://colloquium-journal.org/wp-content/uploads/2025/08/Colloquium-journal-2025-245-2.pdf#page=49>.
 10. Boychuk AV. Endometriosis: Modern guidelines and practical experience of treatment. *Obstetrics, Gynecology, Reproductive medicine*. 2021;41(5):12-4. [in Ukrainian]. Available on: <https://health-ua.com/akusherstvoginekologiya/zapalni-ta-disbiotichni-zaxvoriuvannia/64525-endometroz-suchasn-gajdlajni-tapraktichnij-dosvd-lkuvannya>.
 11. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary and specialized medical care “Tactics of management of patients with genital endometriosis”. 2016. Order No. 319; 2016 April 06. Available on: <https://www.dec.gov.ua/mtd/genitalnyj-endometrioz/>.

COMPLEX THERAPY OF ADENOMYOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Susak K.I., Kurochka V.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Adenomyosis is accompanied by impaired menstrual function, reproductive health, pain syndrome, anemia, and reduces the quality of life of women.

Aim: to assess the impact of complex therapy for adenomyosis on immunological status, hormonal homeostasis, and quality of life in women of reproductive age.

Materials and methods. The effect of hormone therapy was evaluated in 90 women with adenomyosis (main group), who were divided into two comparable groups depending on the treatment received. Women in group I (n=45) used complex therapy: gonadotropin-releasing hormone agonist, immunomodulator, vaginal suppositories with hyaluronic acid, rectal suppositories with streptokinase and streptodornase; group II (n=45) received dienogest once a day for 6 months. Health indicators were assessed 3, 6 and 12 months. Control group of 30 healthy women of reproductive age.

Results. The effects of combination therapy and dienogest on the clinical course, menstrual blood loss volume, and indicators of immune and humoral homeostasis in women with adenomyosis were studied. The treatment led to a 3.7-fold decrease in the tumor marker CA 125, a 1.3-fold increase in hemoglobin levels, a 4.4-fold increase in ferritin, a 2.5-fold increase in serum iron, a 1.7-fold increase in the cytotoxic index of NK cells, a 2-fold decrease in FSH, a 1.5-fold decrease in LH, and a 1.9-fold decrease in estradiol during the observation period compared to dienogest therapy. The use of combination therapy for adenomyosis improves the physical and psychological health components.

Conclusion. Comprehensive therapy for adenomyosis normalizes the levels of tumor markers, immune and humoral status, stabilizes hematological parameters compared to dienogest therapy, and improves quality of life.

Key words: adenomyosis, infertility, endometriosis, female sexual dysfunction, immune homeostasis, immunocorrective and hormonal treatment, reproductive health, cytotoxic index, quality of life.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ТЯЖКОСТІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ ОЧНИХ БІОМАРКЕРІВ

Литвиненко Т.В. <https://orcid.org/0009-0004-9200-8583>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

lytvynenko1968@ukr.net

Актуальність. Локальне профілювання внутрішньоочної рідини (ВОР) відбиває ключові ланки патобіології діабетичної ретинопатії (ДР) – гіпоксію, запалення та нейронально гліальний дистрес. Комбінування маркерів цих осей у мультифакторній моделі може підвищити точність стратифікації ризику та обґрунтувати подальший індивідуальний менеджмент пацієнта.

Ціль: встановити вміст гіпоксіяіндуцибельного фактору-1 α (HIF 1 α), інтерлейкінів (IL 1 β , IL 4, IL 6, IL 8) та нейроноспецифічної енолази (NSE) у ВОР та визначити його зв'язок із тяжкістю ДР, а також оцінити аналітичну придатність побудови багатофакторної моделі прогнозу для стратифікації пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 110 пацієнтів із ЦД 2 типу, розподілених за шкалою ICDR (2003) на п'ять груп: ДР0 (n=15), НПДР1 (n=40), НПДР2 (n=25), НПДР3 (n=12), ПДР (n=18); контроль – 25 осіб без ЦД/ДР, зіставні за віком і статтю. ВОР (0,1 мл) отримували під час факоемулсифікації катаракти; рівні HIF 1 α , IL 1 β , IL 4, IL 6, IL 8 (пг/мл) та NSE (мг/мл) визначали імуноферментним методом. Статистична обробка отриманих даних: EZR v.1.54; непараметричні тести; багатофакторна регресійна модель із покроковим відбором; багатокласова класифікація One vs All (індекс Юдена) та клінічно релевантна бінаризація фенотипів ДР.

Результати. Покроковий відбір виокремив три незалежні предиктори тяжкості ДР – NSE, IL 8 (прямий зв'язок) та IL 4 (зворотний зв'язок). Модель була адекватною: R₂adjust=0,84, F=219,5, p<0,001; VIF<3 для всіх коефіцієнтів. У багатокласовій OVA класифікації встановлено пороги Y (ум. од.) для стадій: контроль 2,27; ДР0 2,48; НПДР1 3,14; НПДР2 4,52; НПДР3/ПДР 6,07; загальна точність 74% (95% ВІ: 66%-82%). Бінаризація (НПДР1+НПДР2 vs НПДР3+ПДР) з порогом Y=2,71 підвищувала інтегральну точність до 80% (95% ВІ: 72%-86%); для групи НПДР3+ПДР чутливість становила 87,5%, специфічність – 100%. Маркери HIF 1 α , IL 1 β , IL 6 демонстрували стадієзалежні тренди, однак не покращували узагальнену предиктивну здатність після включення NSE/IL 8/IL 4.

Висновки. Трифакторна модель на основі NSE, IL 8, IL 4 у ВОР здатна прогнозувати тяжкість ДР і забезпечує як багатокласові, так і бінарні пороги для практичного застосування. Поріг Y \geq 2,71 може використовуватися як критерій стратифікації ризику для інтенсифікації нагляду та цільового ОКТА моніторингу пацієнтів із високою ймовірністю тяжких форм ДР.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2 типу; внутрішньоочна рідина; гіпоксіяіндуцибельний фактор-1 α ; інтерлейкін 4; інтерлейкін 8; нейроноспецифічна енолаза; біомаркери; стратифікація ризику.

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) належить до провідних причин сліпоти та помірного/тяжкого порушення зору у світі; за оцінками консорціуму GBD/VLEG (2019 р./2020 р.) частка втрати зору, зумовлена ДР, істотно зросла за останні 30 років [1]. На тлі глобальної епідемії цукрового діабету (ЦД) – 588,7 млн осіб у 2024 р. із прогнозом до 852,5 млн у 2050 р. – потреба в ризик адаптованому нагляді лише зростає [2].

У офтальмологічній практиці широко застосовується Міжнародна клінічна шкала тяжкості ДР (ICDR), яка включає стадію без ретинопатії, легку/помірну/тяжку непроліферативну ДР (НПДР) та проліферативну ДР (ПДР), однак її структурні критерії не завжди чутливі до ранніх ішемічно нейроваскулярних змін [3]. Сучасна оптична когерентна томографія з функцією ангиографії (ОКТА) слугує «містком» між морфологією і патобіологією ДР: саме неперфузія в глибокому капілярному сплетенні сітківки асоціюється з ризиком ускладнень у підтвердженій НПДР (вже на стадії помірної НПДР) [4] і локалізується переважно перивенулярно в очах із ЦД без клінічної ДР [5].

Центральним регулятором відповіді сітківки на гіпоксію є гіпоксіяіндуцибельний фактор-1 α (HIF 1 α) – кисневочутливий транскрипційний фактор, який стабілізується в умовах гіпоксії/гіперглікемії та координує експресію проангіогенних і бар'єррегулюючих генів (зокрема васкулоендотеліального фактору росту (VEGF)), одночасно зрушуючи метаболізм у бік гліколізу, що на фенотиповому рівні проявляється підвищенням судинної проникності, прогресуючою капілярною неперфузією та неоангіогенезом [6, 7]. Ендотеліальна дисфункція та запальна активація підсилюють HIF сигналінг, формуючи порочне коло гіпоксично запального стресу нейроваскулярної одиниці [8].

Для ока саме внутрішньоочна рідина (ВОР) найбільш точно відбиває локальні біохімічні події: у пацієнтів із ДР/ДМН у ВОР виявляють підвищення гліколітичних метаболітів [9], а порівняльні дослідження ВОР vs сироватки підтверджують різну інформативність

середовищ для виявлення біомаркерів патології тканин ока [10, 11]. У нашій попередній роботі з локальним вимірюванням HIF 1 α у ВОР показано його «сходінковий» градієнт за стадіями ICDR і визначено робочі пороги як для багатокласової, так і для клінічно релевантної бінарної стратифікації (легка/помірна vs важка ДР), що додатково обґрунтовує фокус на HIF осі як на молекулярному «якорі» майбутньої моделі [12].

ДР – хронічне запальне мікросудинне захворювання, при якому у внутрішньоочних середовищах найпоєднованіші сигнали дають інтерлейкіни (IL): IL 6 і IL 8, що підтверджено панелями ВОР/склистої тіла та метааналізами [13, 14]. Вміст IL 6 був збільшеним у зонах підвищеної проникності судин/набряку, а IL 8 асоціювався з ризиком ДМН та ускладнень.

Важливою ланкою є і IL 1 β – ключовий ефектор NLRP3 (сімейство рецепторів, подібних до Nod, що містять домен пірину 3)/інфламасоми, який через ядерний фактор-каппа (NF κ B) і залежні від нього шляхи, оксидативний стрес і піроптоз посилює мікросудинну дисфункцію та бар'єрну проникність [15, 16].

На цьому тлі IL 4 виконує контррегуляторну роль шляхом впливу на Т-хелперну 2 (Th2)-відповідь: змінює фенотип мікроглії на відновний, підтримує виживання перицитів і зменшує ендотеліальну проникність – тобто потенційно гальмує ланцюг нейрозапалення, бар'єрної дисфункції і набряку/ішемії [17]. У сукупності це формує аргументи на користь включення IL осьових маркерів до моделі стратифікації.

Нейроноспецифічна енолаза (NSE) – γ ізоформа енолази, класичний індикатор нейронального/нейроендокринного дистресу [18, 19]. Для ока підвищення NSE у локальних середовищах показано при регматогенному відшаруванні сітківки [20] і ретинобластомі [21, 22]. Сучасні протеомні дослідження підтверджують, що ВОР при ПДР насичена нейро та ангиоактивними молекулами, розкриваючи біологічний контекст зростання NSE з тяжкими фенотипами ДР [23, 24]. Цей нейронально гліальний «слід» доповнює

гіпоксичну й запальну осі, забезпечуючи більш повний опис континууму ДР.

Враховуючи обмеження окремих біомаркерів у багатокласовій дискримінації стадій ДР, що характерно для безперервного патогенезу захворювання [12], актуальним є розробка мультипараметричних моделей, які можуть інтегрувати гіпоксичні (HIF 1 α), запальні (IL вісь) і нейронально гліальні (NSE) механізми, та можуть слугувати основою для скринінгу та ризик адаптованого менеджменту пацієнтів.

Ціль: встановити вміст гіпоксіяіндуцибельного фактору-1 α (HIF 1 α), інтерлейкінів (IL 1 β , IL 4, IL 6, IL 8) та нейронспецифічної енолази (NSE) у внутрішньоочній рідині та визначити його зв'язок із тяжкістю діабетичної ретинопатії, а також оцінити аналітичну придатність побудови багатофакторної моделі прогнозу для стратифікації пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з біоетики та академічної доброчесності Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 196 від 23.06.2025 р.). За дизайном дослідження було одноцентровим поперечним (cross-sectional) аналізом з проспективним збором матеріалу. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

До дослідження було залучено 110 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока (110 очей). Пацієнтів згідно до класифікації за Міжнародною шкалою тяжкості ДР [3] було розподілено на 5 груп: 1-а без ретинопатії (ДР0; n=15); 2-а – з початковою

НПДР (НПДР1; n=40); 3-я – з помірною НПДР (НПДР2; n=25); 4-а – з тяжкою НПДР (НПДР3; n=12) і 5-а – з ПДР (n=18).

Пацієнти були у віці від 50 до 76 років (62,5; 51,3-69); чоловіків було 92 (83,6%), жінок – 18 (16,4%), що за стадіями ДР не відрізнялося (p=0,970). До контрольної групи залучено 25 осіб відповідного віку та статі, які не мали ЦД та ДР і проходили оперативне лікування з приводу вікової катаракти.

Усім пацієнтам були виконані візометрія на проекторі тестових знаків преміум “C.S.O. srl.” (США) з використанням набору пробних об'єктів “Optiek XL” (США) та фороптері “Takagi VT-5” (Takagi Seiko Co Ltd, Японія); рефрактометрія на авторефератометрії “TOPCON KR 7000P” (TOPCON Corporation, Японія); тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі “Huvitz HNT-7000” і кератопахіметрія на приладі “HNT-1P” (Huvitz, Корея); біомікроскопія на щілинній лампі “CSO Slitlamp SL-9900” з відео системою “Led 5x” (Італія) та біокулярному офтальмоскопі “Heine Omega 600 Traveler Set” (“HEINE”, Німеччина); гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи “Optiek XL” (США); офтальмоскопія за допомогою лінз “Volk Digital wide field” (Німеччина) та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана; оптична когерентна томографія на приладі оптико-когерентний томограф з фундус-камерою та ангиографією “НОСТ-1F” (Huvitz Co Ltd, Корея).

У внутрішньоочній рідині, що була отримана під час операції факоемulsифікації катаракти, через парацентез передньої камери у кількості 0,1 мл, методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Invitrogen Thermo Fisher Sci. (США) визначали вміст HIF-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 (пг/мл) і NSE (мг/мл).

Для статистичного аналізу отриманих результатів використано пакет EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія). Оскільки закон розподілу даних відрізнявся від нормального розраховували медіани (Me) та міжквартильні інтервали (Q1-

Q3). Групові порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, попарні – за критерієм Данна, рівень статистичної значущості прийнятий рівним 0,05. Для виявлення зв'язку факторних ознак із тяжкістю ДР було використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей лінійної регресії [25]. В якості результуючої ознаки (Y) прогнозувалася стадія ДР, в якості факторів ризику аналіз проводився для 6 ознак: HIF-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 і NSE. Для відбору значимих ознак використано метод покрокового відкидання/додавання (при критичних порогах $p < 0,1$ для включення ознаки у модель та $p > 0,2$ для виключення із моделі). Для вибору оптимальних порогів використано метод багатокласової класифікації One-vs-All (OVA) [26].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До аналізу було включено 110 пацієнтів із ЦД 2 типу, розподілених за шкалою ICDR на п'ять клінічних груп: від ДР0 до ПДР. Розподіл за статтю (жінок – 18 (16,4%), чоловіків – 92 (83,6%; $p = 0,9703$)) і віком ($p = 0,108$) був однорідним у межах усіх груп. Тривалість ЦД зростала разом із тяжкістю ДР: медіани (QI-QIII), роки – 5 (3,3-7,5) у ДР0; 10 (5-14,5) у НПДР1; 14 (10-18,5) у НПДР2; 16,5 (10-21) у НПДР3; 15,5 (15-25) у ПДР ($p < 0,001$). Показники глікемії та HbA1c мали тенденцію до вищих значень у тяжких стадіях ДР без статистично значущих міжгрупових відмінностей (глюкоза $p = 0,176$; HbA1c $p = 0,101$), у той же час вміст С пептиду поступово знижувався зі зростанням тяжкості ДР ($p = 0,108$).

Візуалізація на рис. 1 продемонструвала закономірні градієнти гіпоксичних/нейронально гліальних маркерів: HIF 1 α послідовно зростав від ДР0 до ПДР з найбільш виразним приростом на переході зі стадії НПДР2 до НПДР3, що відображало активацію гіпоксичної відповіді у тяжких фенотипах ДР. NSE мав більш чіткий ступінчастий профіль: низькі рівні в контролі/ДР0, помірне зростання в НПДР1-НПДР2 та різкий підйом у НПДР3-ПДР, консистентний із накопиченням нейронально гліального стресу.

Серед запальних маркерів спостерігались також закономірні, але різні за формою градієнти: IL 1 β монотонно зростав від контролю до ПДР; IL 4, навпаки, знижувався зі збільшенням тяжкості ДР; IL 6 мав найбільший динамічний діапазон із різким підйомом на етапі НПДР3 і збереженням високих рівнів у ПДР; IL 8 характеризувався «піковим» профілем з максимумом у НПДР3 та відносним зменшенням у ПДР.

Для виявлення зв'язку вмісту досліджених речовин зі стадією ДР було проведено багатофакторний аналіз в рамках моделей лінійної регресії. В якості результуючої ознаки (Y) прогнозувалася стадія ДР, у якості факторних ознак було проаналізовано 6 показників: вміст у BOP HIF-1 α і NSE, а також інтерлейкінів IL-1 β , IL-4, IL-6 та IL-8. Методом Stepwise було виділено 3 значущі ознаки: NSE, IL-4, IL-8 (табл. 1).

Модель, що була побудована адекватна, скорегований коефіцієнт детермінації моделі $R^2_{\text{adjust}} = 0,84$ (значення критерію Фішера $F = 219,5$, відмінне від 1 при $p < 0,001$), що підтверджувало дуже сильний зв'язок показників з тяжкістю ДР. У отриманій моделі вміст у BOP NSE та IL-8 мав позитивний характер зв'язку з тяжкістю ДР, тоді як вміст IL-4 – від'ємний.

За показником коефіцієнту частинної кореляції ($r_{\text{semipartial}}$) максимальний незалежний зв'язок з тяжкістю ДР мав вміст NSE (див. табл. 1). Низьке значення дисперсійно-інфляційного фактору ($VIF < 3$ для всіх коефіцієнтів) підтверджувало відсутність мультиколінеарності, тобто – взаємозалежності прогностичних факторів та вказувало на незалежний вклад кожного показника у прогнозування тяжкості ДР.

Для вибору оптимальних порогів багатокласової класифікації за отриманою трифакторною моделлю використано One-vs-All (OVA) підхід. Оптимальний поріг Y для кожного класу обирали за Youden Index, для контрольної групи він становив 2,27; для класу ДР0 – 2,48; для класу НПДР1 – 3,14; для класу НПДР2 – 4,52; для класів НПДР3 і ПДР – 6,07 (рис. 2).

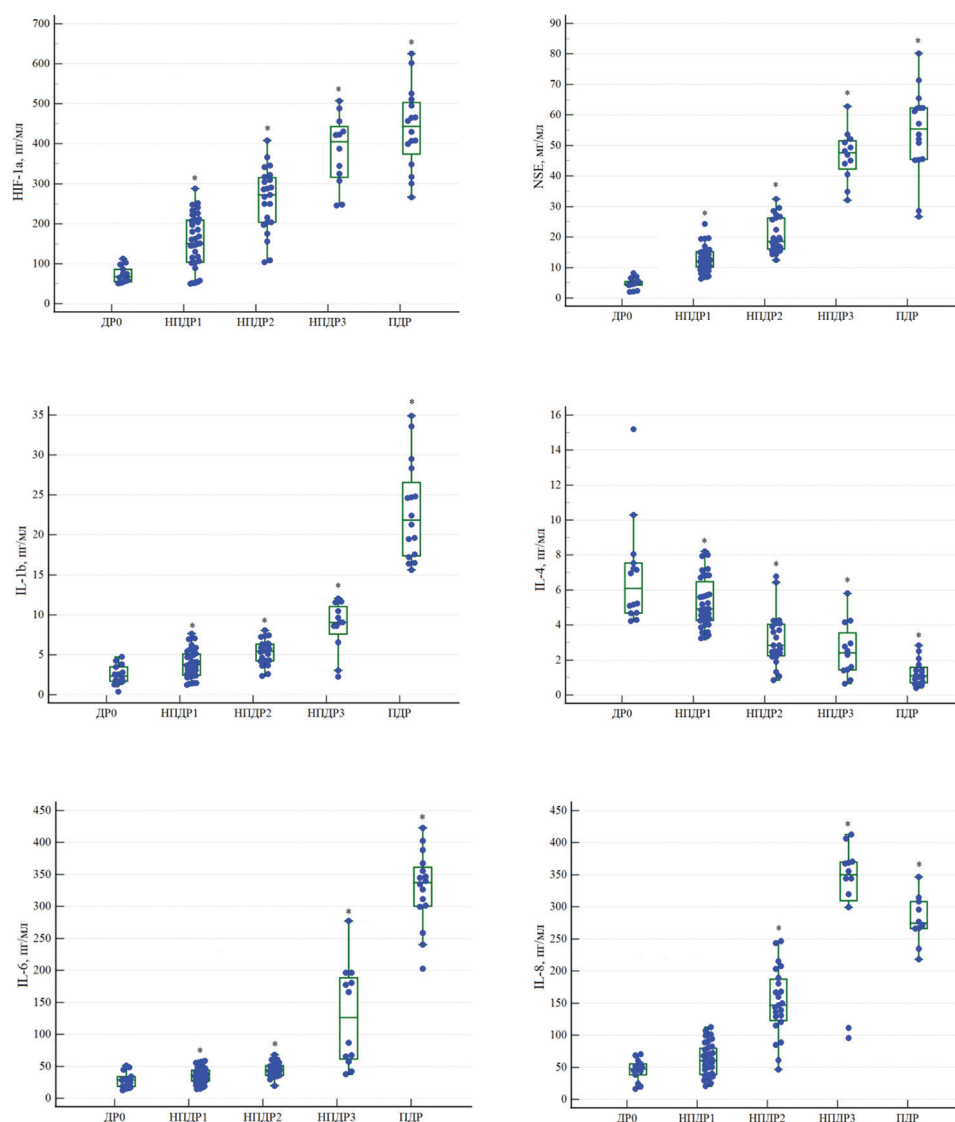


Рис. 1. Вміст у внутрішньоочній рідині HIF-1α (пг/мл), NSE (мг/мл), IL-1β (пг/мл), IL-4 (пг/мл), IL-6 (пг/мл) і IL-8 (пг/мл) у групах дослідження; за вертикальною віссю – вміст речовин; сині кружечки – дані вмісту речовин у пацієнтів; горизонтальні рисочки у зелених прямокутниках – медіани (Me); у прямокутниках – значення I і III кватилів (QI–QIII); * – відмінність від контрольної групи статистично значуща (p<0,05)

Таблиця 1

Багатофакторна модель логістичної регресії прогнозування тяжкості ДР на підставі вмісту у внутрішньоочній рідині NSE, IL-4 і IL-8

Показник	Значення коефіцієнту моделі, b±m	Рівень значимості відмінності від 0	Коефіцієнт частинної кореляції (rsemipatrial)	Дисперсійно-інфляційний фактор (VIF)
Константа	2,55±0,19	<0,0001		
NSE	0,039±0,005	<0,0001	0,303	2,53
IL-4	-0,130±0,024	<0,0001	0,196	1,87
IL-8	0,004±0,001	<0,0001	0,186	2,26

Загальна точність прогнозу склала 74% (СІ 66%-82%). Висока ступінь перекриття між суміжними класами, особливо для стадій НПДР, обмежувало роздільну здатність отриманої моделі (табл. 2).

Враховуючи часову безперервність прогресій тяжкості ДР з одного боку та дискретний характер клінічної шкали ICDR з іншого, була застосована спроба покращення аналітичних характеристик моделі шляхом релевантної бінаризації ДР-фенотипів з формуванням двох інтегрованих груп: початкова/помірна ДР (НПДР1+НПДР2) та тяжка ДР (НПДР3+ПДР) (табл. 3).

Отримана модель була адекватною, скорегований коефіцієнт детермінації моделі $R2_{\text{adjust}}=0,69$ (значення критерію Фішера $F=96,2$, відмінне від 1 при $p<0,0001$). Оптимальні пороги Y для кожного класу становили: контроль – 1,23; для класу ДР0 – 1,36, для розмежування класів початкової/помірної НПДР (НПДР1+НПДР2) і тяжкої ДР (НПДР3+ПДР) – 2,71 (рис. 3).

Такий підхід дозволив покращити аналітичні характеристики та збільшити загальну точність прогнозу до 80% (СІ 72%-86%) (табл. 4).

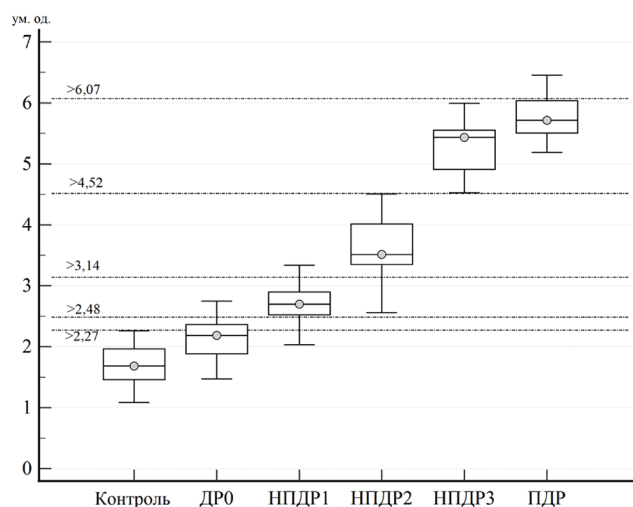


Рис. 2. Межові значення прогнозу тяжкості ДР (Y, ум. од.) за групами дослідження у трифакторній моделі; на графіку вказані межові значення Y для стадій ДР

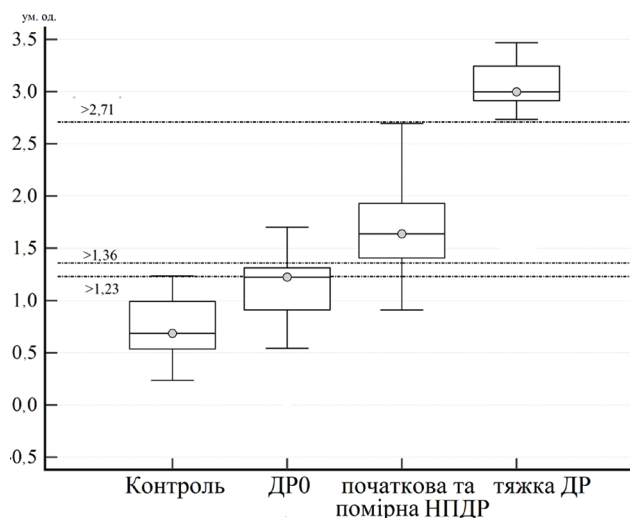


Рис. 3. Межові значення прогнозу тяжкості ДР (Y, ум. од.) за об'єднаними групами дослідження у трифакторній моделі; на графіку вказані межові значення Y для об'єднаних стадій ДР

Таблиця 2

Аналітичні характеристики трифакторної моделі прогнозу тяжкості ДР

Показник	Групи					
	Контроль	ДР0	НПДР1	НПДР2	НПДР3	ПДР
Чутливість, %	100	40,0	70,0	88,0	100	25
Специфічність, %	86,5	94,7	95,5	98,1	91,5	100
Точність, %	74% (ВІ 66% – 82%)					

Таблиця 3

Багатофакторна модель логістичної регресії прогнозування тяжкості ДР після проведення бінаризації ДР-фенотипів

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Коефіцієнт частинної кореляції	Дисперсійно-інфляційний фактор (VIF)
Константа	1,67±0,17	<0,0001		
NSE	0,039±0,005	<0,0001	0,235	2,53
IL-4	-0,130±0,024	<0,0001	0,280	1,87
IL-8	0,004±0,001	<0,0001	0,124	2,26

Таблиця 4

Аналітичні характеристики трифакторної моделі прогнозу тяжкості ДР

Показник	Групи			
	Контроль	ДР0	НПДР1+НПДР2	НПДР3+ПДР
Чутливість, %	96,0	40,0	80,0	87,5
Специфічність, %	86,5	93,9	93,8	100
Точність, %	80% (ВІ 72% – 86%)			

ОБГОВОРЕННЯ

Трифакторна модель, що була розроблена на основі концентрацій NSE, IL 4 та IL 8 у ВОР продемонструвала суттєву асоціацію з тяжкістю ДР. Високий скоригований коефіцієнт детермінації ($R^2_{\text{adjust}}=0,84$) за одночасно низьких значень VIF (<3) свідчив про вагомий і взаємозалежний внесок кожного маркера. Перехід до клінічно релевантної бінаризації фенотипів (НПДР1+НПДР2 vs НПДР3+ПДР) підвищив інтегральну точність з 74%, отриману при багатокласовій класифікації, до 80%, а граничне значення $Y=2,71$ виявилось практичним орієнтиром для відокремлення тяжкої ДР. Розраховані межі (по суті – діагностичні пороги) з високою точністю адаптували безперервний біомаркерний сигнал (вміст предикторів у ВОР) зі структурною дискретністю шкали ICDR (стадії ДР).

Отримані асоціації відповідали сучасним уявленням про єдність гіпоксично запального та нейродистрес компонентів у патобіології ДР [7]. HIF 1 α /HIF 2 α координують адаптацію сітківки до дефіциту кисню та гіперглікемії, змінюючи метаболізм, проникність мікросудин і ангиогенез, при цьому ролі їх ізоформ відрізняються часово етапною динамікою [27]. Доведеною є й концепція мікросудинної дестабілізації з втратою перицитів як ключового чинника порушення внутрішнього гематоретинального бар'єра [28, 29]. На цьому тлі IL-1 β /IL 6/IL 8 у ВОР зростають і корелюють із тяжкістю ДР/ДМН, що посилює аргументацію щодо їхньої участі у бар'єрній дисфункції [13-16, 30, 31].

IL 4 має контррегуляторні ефекти: модулює мікроглію/перицити, підвищує стійкість нейросудинної одиниці та знижує проникність, що підтверджено на моделях

нейропротекції сітківки та ретинального пігментного епітелію [17, 32, 33]. Водночас NSE віддзеркалює нейронально гліальний дистрес, оскільки підвищення його рівня асоційоване з наявністю/тяжкістю ДР та іншими діабетичними ураженнями, що підтримує концепцію «нейронального континууму» [18-24, 34, 35]. У сукупності триада змін концентрацій NSE, IL 8, IL 4 у ВОР в ході прогресування ДР репрезентує інтегральний континуум гіпоксії, запалення/ангіогенезу та нейродистресу, що і пояснює її предиктивну спроможність у нашій моделі.

Порівняння з літературою додатково підтримує обґрунтованість такого підходу. ВОР є найближчим до патологічного вогнища середовищем і демонструє вищу локальну чутливість порівняно з сироваткою [10, 11]. Прогрес у протеоміці ВОР розширює перелік маркерів стадієзалежних патологічних змін [36, 37]. З позицій морфологічної оцінки, показники ОКТА, які характеризують зони неперфузії, зокрема у глибокому капілярному сплетенні, є високочутливими до поступового прогресування НПДР та достовірно асоціюються зі зниженням функціональних показників зору, що дозволяє розглядати їх як зовнішній референтний критерій для калібрування запропонованої біохімічної моделі [4, 5, 38, 39].

Виключення HIF 1 α з остаточної моделі після *stepwise* відбору логічно пояснюється накладанням інформації з аспектами запально-ангіогенного каскаду (передусім із IL 8) та етапністю HIF сигналіngu. Продемонстровано протилежні ефекти HIF 1 α та HIF 2 α щодо регуляції IL 8 у ендотелії [40] і відмінні ролі ізоформ у гострій/хронічній гіпоксії [27]. Таким чином, статистична процедура могла «залишити» у рівнянні маркер пізнішої мікросудинної активності (IL 8), тоді як HIF 1 α може виконувати роль більш раннього і менш специфічного тригера.

Практична значущість моделі полягала у можливості ризик-адаптованого нагляду: значення $Y \geq 2,71$ слугуватимуть тригером для інтенсифікації моніторингу і цільової ОКТА оцінки у пацієнтів підвищеного ризику

прогресії. Нижчі значення Y можуть підтримати стандартні інтервали спостереження, що збігалося з сучасними уявленнями про поступову еволюцію НПДР і розумінням ролі неперфузії як морфометричного предиктора її прогресування [38].

Перевагою проведеного дослідження є оцінка локального внутрішньоочного біохімічного середовища, що найбільш адекватно відображає метаболічні та запальні процеси у сітківці, а також використання чіткої статистичної методології, яка поєднує багатокласовий підхід на основі OVA-класифікації з клінічно релевантною бінарною стратифікацією фенотипів ДР. Водночас необхідно відзначити певні обмеження: одноцентровий поперечний дизайн, відносно невеликий обсяг вибірки та можливість впливу неконтрольованих системних чинників. Разом із тим, за даними сучасних оглядових робіт «рідинної біопсії», ВОР розглядається як перспективна інформативна матриця для персоніфікованого моніторингу офтальмопатій, зокрема ДР [41].

У подальших дослідженнях доцільно здійснити формування проспективних спостережних когорт із тривалим динамічним моніторингом пацієнтів і незалежною зовнішньою валідацією результатів, що дозволить простежити еволюцію біомаркерів у часі та підтвердити їхню прогностичну цінність. Також важливою є інтеграція біохімічних маркерів із ОКТА-метриками мікросудинної неперфузії для формування комплексних мультипараметричних моделей. Крім того, варто розширити панель досліджуваних біомаркерів шляхом включення додаткових компонентів HIF-залежного сигнального каскаду, а також ангіогенних і нейродистрес-асоційованих молекул, що дозволить поглибити розуміння патобіохімічних механізмів прогресування ДР та підвищити відтворюваність моделі, спираючись на багатовимірні дані протеомного профілю ВОР [37].

ВИСНОВКИ

1. У ВОР зафіксовано виразні стадієзалежні

зсуви маркерів: HIF 1 α і NSE зростають зі ступінчастим профілем з прогресією ДР, у свою чергу IL 1 β зростає монотонно, IL 6 різко підвищується на етапі НПДР3, а IL 8 досягає максимуму на НПДР3 з відносним зниженням у ПДР, тоді як IL 4 послідовно зменшується зі зростанням тяжкості ДР.

2. Покроковий відбір виокремив три незалежні предиктори (NSE, IL 4, IL 8). Модель є адекватною ($R^2_{\text{adjust}}=0,84$ $p<0,001$) із позитивними внесками NSE/IL 8 та від'ємним – IL 4.
3. У багатокласовій OVA класифікації встановлено робочі пороги Y для стадій ДР: контроль 2,27; ДР0 2,48; НПДР1 3,14; НПДР2 4,52; НПДР3/ПДР 6,07; загальна точність становила 74% (95% ВІ: 66%-82%) з очікуваним перекриттям між суміжними класами НПДР.
4. Бінаризація фенотипів (НПДР1+НПДР2 vs НПДР3+ПДР) з порогом $Y=2,71$ підвищила інтегральну точність до 80% (95% ВІ: 72%-86%); для групи НПДР3+ПДР отримано чутливість 87,5% і специфічність 100%.
5. Поріг $Y\geq 2,71$ може бути застосований як критерій стратифікації ризику для інтенсифікації нагляду та цільового ОКТА моніторингу пацієнтів із високою ймовірністю тяжкої ДР. Запропонована модель доповнює структурні критерії ICDR у клінічному менеджменті.
6. Обмеження та наступні кроки: одноцентровий поперечний дизайн і розмір вибірки зумовлюють потребу у стандартизації преаналітики, зовнішній валідації та проспективних дослідженнях з клінічно значущими кінцевими точками й інтеграцією ОКТА метрик у комбіновані моделі.

REFERENCES

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e408. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00050-4.
2. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025 Aug 28;gfaf177. doi: 10.1093/ndt/gfaf177.
3. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al.; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677-82. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
4. Ong JX, Konopek N, Fukuyama H, Fawzi AA. Deep Capillary Nonperfusion on OCT Angiography Predicts Complications in Eyes with Referable Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2023 Jan;7(1):14-23. doi: 10.1016/j.oret.2022.06.018.
5. Nesper PL, Fawzi AA. Perfusion Deficits in Diabetes Without Retinopathy Localize to the Perivenular Deep Capillaries Near the Fovea on OCT Angiography. *Ophthalmol Sci*. 2024 Feb 1;4(5):100482. doi: 10.1016/j.xops.2024.100482.
6. Shinojima A, Lee D, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. Retinal Diseases Regulated by Hypoxia-Basic and Clinical Perspectives: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2021 Nov 24;10(23):5496. doi: 10.3390/jcm10235496.
7. Lee D, Tomita Y, Miwa Y, Kunimi H, Nakai A, Shoda C, et al. Recent Insights into Roles of Hypoxia-Inducible Factors in Retinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 21;25(18):10140. doi: 10.3390/ijms251810140.
8. Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 4;11:591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591.
9. Chu KO, Chan TI, Chan KP, Yip YW, Bakthavatsalam M, Wang CC, et al. Untargeted metabolomic analysis of aqueous humor in diabetic macular edema. *Mol Vis*. 2022 Aug 19;28:230-244.

10. Grochowski ET, Pietrowska K, Godlewski A, Gosk W, Buczynska A, Wojnar M, et al. Simultaneous Comparison of Aqueous Humor and Serum Metabolic Profiles of Diabetic and Nondiabetic Patients Undergoing Cataract Surgery-A Targeted and Quantitative Metabolomics Study. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 11;24(16):12671. doi: 10.3390/ijms241612671.
11. Dolar-Szczasny J, Drab A, Rejdak R. Biochemical Changes in Anterior Chamber of the Eye in Diabetic Patients-A Review. *J Clin Med.* 2024 Apr 27;13(9):2581. doi: 10.3390/jcm13092581.
12. Lytvynenko TV. Hypoxiainducible factor- α (HIF-1 α) and progression of diabetic retinopathy. *Medical Science of Ukraine.* 2025;3(21):76-84. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2025.08>.
13. Wu H, Hwang DK, Song X, Tao Y. Association between Aqueous Cytokines and Diabetic Retinopathy Stage. *J Ophthalmol.* 2017;2017:9402198. doi:10.1155/2017/9402198.
14. Wu J, Zhong Y, Yue S, Yang K, Zhang G, Chen L, et al. Aqueous Humor Mediator and Cytokine Aberrations in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019 Nov 23;2019:6928524. doi: 10.1155/2019/6928524.
15. Weaver JR, Odanga JJ, Breathwaite EK, Treadwell ML, Murchinson AC, Walters G, et al. An increase in inflammation and islet dysfunction is a feature of prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021 Sep;37(6):e3405. doi: 10.1002/dmrr.3405.
16. Yue T, Shi Y, Luo S, Weng J, Wu Y, Zheng X. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2022 Dec 13;13:1055087. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055087.
17. Yun JH. Interleukin-4 prevents increased endothelial permeability by inducing pericyte survival and modulating microglial responses in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Jul 2;16:1609796. doi: 10.3389/fendo.2025.1609796.
18. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:125-43. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.
19. Babkina AS, Lyubomudrov MA, Golubev MA, Pisarev MV, Golubev AM. Neuron-Specific Enolase-What Are We Measuring? *Int J Mol Sci.* 2024 May 6;25(9):5040. doi: 10.3390/ijms25095040.
20. Dunker S, Sadun AA, Sebag J. Neuron specific enolase in retinal detachment. *Curr Eye Res.* 2001 Nov;23(5):382-5. doi: 10.1076/ceyr.23.5.382.5446.
21. Shine BS, Hungerford J, Vaghela B, Sheraidah GA. Electrophoretic assessment of aqueous and serum neurone-specific enolase in retinoblastoma and ocular malignant melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1990 Jul;74(7):427-30. doi: 10.1136/bjo.74.7.427.
22. Nakajima T, Kato K, Kaneko A, Tsumuraya M, Morinaga S, Shimosato Y. High concentrations of enolase, alpha- and gamma-subunits, in the aqueous humor in cases of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1986 Jan 15;101(1):102-6. doi: 10.1016/0002-9394(86)90471-x.
23. Oh JW, Ahn SJ, Jung JH, Kim TW, Kim KP. Proteomic Analysis of Aqueous Humor Identified Clinically Relevant Molecular Targets for Neovascular Complications in Diabetic Retinopathy. *Mol Cell Proteomics.* 2025 Apr;24(4):100953. doi: 10.1016/j.mcpro.2025.100953.
24. Wang T, Chen H, Li N, Zhang B, Min H. Aqueous humor proteomics analyzed by bioinformatics and machine learning in PDR cases versus controls. *Clin Proteomics.* 2024 May 19;21(1):36. doi: 10.1186/s12014-024-09481-w.
25. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].
26. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for Multi-Class Classification [Internet]. *Machine Learning Mastery*; 2021 [cited 2025 November 3]. Available from: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
27. Bakleh MZ, Al Haj Zen A. The Distinct Role of HIF-1 α and HIF-2 α in Hypoxia and Angiogenesis. *Cells.* 2025 May 4;14(9):673. doi: 10.3390/cells14090673.

28. D'Esposito F, Cappellani F, Visalli F, Capobianco M, Rapisarda L, Avitabile A, et al. Pericytes as Key Players in Retinal Diseases: A Comprehensive Narrative Review. *Biology (Basel)*. 2025 Jun 20;14(7):736. doi: 10.3390/biology14070736.
29. Sheng X, Zhang C, Zhao J, Xu J, Zhang P, Ding Q, et al. Microvascular destabilization and intricately networked cytokines in diabetic retinopathy: from the perspective of cellular and molecular components. *Cell Biosci*. 2024 Jun 27;14(1):85. doi: 10.1186/s13578-024-01269-7.
30. Kwon JW, Kim B, Jee D, Cho YK. Aqueous humor analyses of diabetic macular edema patients with subretinal fluid. *Sci Rep*. 2021 Oct 25;11(1):20985. doi: 10.1038/s41598-021-00442-z. Erratum in: *Sci Rep*. 2022 Jan 18;12(1):1205. doi: 10.1038/s41598-022-05477-4.
31. Goma AR, Bedda AM, ElGoweini HF, Taleb RSZ, Saleh AMA. Study of aqueous humour inflammatory mediators' levels in a cohort of Egyptian patients with diabetic macular oedema. *BMC Ophthalmol*. 2023 Nov 14;23(1):456. doi: 10.1186/s12886-023-03192-w.
32. Zuo Z, Fan B, Zhang Z, Liang Y, Chi J, Li G. Interleukin-4 protects retinal ganglion cells and promotes axon regeneration. *Cell Commun Signal*. 2024 Apr 22;22(1):236. doi: 10.1186/s12964-024-01604-y.
33. Zhou T, Yang Z, Ni B, Zhou H, Xu H, Lin X, et al. IL-4 induces reparative phenotype of RPE cells and protects against retinal neurodegeneration via Nrf2 activation. *Cell Death Dis*. 2022 Dec 20;13(12):1056. doi: 10.1038/s41419-022-05433-0.
34. Yu ZW, Liu R, Li X, Wang Y, Fu YH, Li HY, et al. High Serum Neuron-Specific Enolase Level Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Patients with Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Apr 24;13:1359-1365. doi: 10.2147/DMSO.S249126.
35. Li J, Yan M, Zhang Y, Xie M, Yan L, Chen J. Serum neuron-specific enolase is elevated as a novel indicator of diabetic retinopathy including macular oedema. *Diabet Med*. 2015 Jan;32(1):102-7. doi: 10.1111/dme.12597.
36. Beutgen VM, Graumann J. Advances in aqueous humor proteomics for biomarker discovery and disease mechanisms exploration: a spotlight on primary open angle glaucoma. *Front Mol Neurosci*. 2024 Apr 24;17:1397461. doi: 10.3389/fnmol.2024.1397461.
37. Jin Y, Liu J, Zhang X, Zhang L, Cui Y, Luo X, et al. Stage-dependent proteomic alterations in aqueous humor of diabetic retinopathy patients based on data-independent acquisition and parallel reaction monitoring. *J Transl Med*. 2025 Apr 25;23(1):476. doi: 10.1186/s12967-025-06452-z.
38. Marques IP, Reste-Ferreira D, Santos T, Mendes L, Martinho AC, Yamaguchi TCN, et al. Progression of Capillary Hypoperfusion in Advanced Stages of Nonproliferative Diabetic Retinopathy: 6-month Analysis of RICHARD Study. *Ophthalmol Sci*. 2024 Oct 16;5(2):100632. doi: 10.1016/j.xops.2024.100632.
39. Castellanos-Canales D, Duffy BV, Decker NL, Yamaguchi TC, Pearce E, Fawzi AA. Relationship of Deep Capillary Plexus Non-perfusion to Visual Acuity and Low Light Vision in Diabetic Retinopathy through OCTA Analysis. *Retina*. 2025 May 27. doi: 10.1097/IAE.0000000000004517.
40. Florczyk U, Czauderna S, Stachurska A, Tertilt M, Nowak W, Kozakowska M, et al. Opposite effects of HIF-1 α and HIF-2 α on the regulation of IL-8 expression in endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2011 Nov 15;51(10):1882-92. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.08.023.
41. Chen Q, Chen Y, Mou K, Zhang M. Liquid Biopsy Combined with Multi-Omics Approaches in Diagnosis, Management, and Progression of Diabetic Retinopathy. *Biomedicines*. 2025 May 26;13(6):1306. doi: 10.3390/biomedicines13061306.

MODEL FOR PREDICTION OF DIABETIC RETINOPATHY SEVERITY BASED ON DETERMINATION OF OCCUPATIONAL BIOMARKERS

Lytvynenko T. V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Local profiling of the aqueous humor (AH) captures key pathobiological axes of diabetic retinopathy (DR) – hypoxia, inflammation, and neuro glial distress. The combination of markers from these biological axes within a multifactorial model may enhance the accuracy of risk stratification and provide a rationale for subsequent individualized patient management.

Aim: to quantify hypoxia inducible factor 1 α (HIF 1 α), interleukins (IL 1 β , IL 4, IL 6, IL 8), and neuron specific enolase (NSE) in AH and assess their association with DR severity; and to evaluate the analytical utility of a multivariable predictive model for stratifying patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. We examined 110 patients with T2DM, grouped by the International Clinical Diabetic Retinopathy (ICDR, 2003) scale: DR0 (n=15), mild nonproliferative DR (NPDR1; n=40), moderate NPDR (NPDR2; n=25), severe NPDR (NPDR3; n=12), and proliferative DR (PDR; n=18). Controls were 25 age and sex matched individuals without T2DM/DR. AH (0.1 mL) was obtained during phacoemulsification; HIF 1 α , IL 1 β , IL 4, IL 6, IL 8 (pg/mL) and NSE (mg/mL) were measured by ELISA. Statistical analysis: EZR v1.54; nonparametric tests; multivariable regression with stepwise selection; multiclass One vs All (OVA) classification using the Youden index; and clinically relevant binary phenotyping.

Results. Stepwise selection identified three independent predictors of DR severity – NSE and IL 8 (direct associations) and IL 4 (inverse association). Model performance was adequate: $R^2_{\text{adjust}}=0.84$, $F=219.5$, $p<0.001$; $VIF<3$ for all coefficients. In multiclass OVA classification, stage specific thresholds of the model output Y (arbitrary units) were: control 2.27; DR0 2.48; NPDR1 3.14; NPDR2 4.52; NPDR3/PDR 6.07; overall accuracy 74% (95% CI: 66%-82%). Binary stratification (NPDR1+NPDR2 vs NPDR3+PDR) using $Y=2.71$ improved overall accuracy to 80% (95% CI: 72%-86%); for the NPDR3+PDR group, sensitivity 87.5% and specificity 100% were achieved. Although HIF 1 α , IL 1 β , and IL 6 showed stage dependent trends, they did not enhance the model's aggregate predictive performance once NSE/IL 8/IL 4 were included.

Conclusion. A three marker AH model based on NSE, IL 8, and IL 4 can predict DR severity and yields both multiclass and binary thresholds suitable for clinical application. A threshold of $Y\geq 2.71$ can serve as a risk triage criterion to intensify follow up and trigger targeted optical coherence tomography angiography (OCTA) monitoring in patients at high risk of severe DR.

Key words: diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus; aqueous humor; hypoxia inducible factor 1 α ; interleukin 4; interleukin 8; neuron specific enolase; biomarkers; risk stratification.

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ТЯЖКІСТЮ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Сердюк А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

*Дніпровський державний медичний університет МОЗ України,
Дніпро, Україна*

anton777serdiyk@gmail.com

Актуальність. Запалення низького ступеня, що притаманне цукровому діабету і, зокрема діабетичній ретинопатії (ДР), пов'язане із накопиченням у сітківці прозапальних цитокінів. Це обґрунтовує можливість використання їх вмісту у крові як діагностичних і прогностичних маркерів ДР.

Ціль: визначити вміст у крові маркерів запалення – прозапальних інтерлейкінів (IL-1 β і IL-6) та встановити можливість їх використання у якості прогностичних біомаркерів тяжкості діабетичної ретинопатії.

Матеріали та методи. Обстежено 136 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, яких розподілили на групи: 1-а – з непроліферативною (НПДР, 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Проведено обстеження та лікування пацієнтів протягом 2 років. У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст IL-1 β і IL-6. Аналіз результатів проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. Встановлено суттєве збільшення вмісту у крові IL-1 β і IL-6 ($p < 0,001$ порівняно з контролем). Визначено межові рівні IL-1 β і IL-6 для НПДР, ППДР і ПДР (точність прогнозу 99%). Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження багаторазово збільшувався при підвищенні вмісту обох інтерлейкінів ($p < 0,001$).

Висновки. Отримані результати обґрунтовують діагностичні порогові сироваткових рівнів IL-1 β та IL-6 як маркерів тяжкості ДР та прогнозування її прогресії протягом 2 років лікування.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична ретинопатія, прогноз, інтерлейкіни, IL-1 β , IL-6.

Актуальність. Запалення низького ступеня, що притаманне цукровому діабету і, зокрема діабетичній ретинопатії (ДР), пов'язане із накопиченням у сітківці прозапальних цитокінів, перед усім інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, TNF- α та інших [1]. Ці запальні фактори, разом із факторами росту, такими як фактор росту судинного ендотелію (VEGF), сприяють руйнуванню гематоретинального бар'єру, пошкодженню судин та нейрозапаленню, а також патологічному ангиогенезу. За умов гіперглікемії прозапальні цитокіни починають секретувати клітини сітківки, передусім активована мікро- і макроглію, пігментний епітелій, що посилює апоптоз та витік рідини з судин [2]. Першоджерелом IL-1 β у сітківці є активовані мікрогліальні клітини [3].

Серед основних прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8 і фактор некрозу пухлин- α – TNF α) за здатністю посилювати експресію запального сигналу у людських клітинах Мюллера і ендотелії сітківки людей, а також у сітківці миші, найпотужнішим стимулятором виявився IL-1 β [3]. Через залучення ядерного фактору- κ B (NF- κ B) він активує експресію інших факторів. Прозапальні цитокіни ініціюють, поширюють та підтримують запальні сигнали між клітинами Мюллера та ендотелієм, сприяючи виникненню та ранньому прогресуванню ДР [4]. У клінічних дослідженнях пацієнтів з ЦД 2 типу і ДР було показано, що рівні IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A та TNF- α у водянистій волозі ока були прямо пов'язані з патогенезом, тяжкістю та прогнозом ДР [5].

Джерелом IL-1 β є інфламасоми – багатобілкові комплекси, ключові регулятори вродженої імунної відповіді [6]. За умов ЦД існує прямий зв'язок між активацією інфламасоми та гіперглікемією, інсулінорезистентністю і ускладненнями ЦД – серцево-судинними захворюваннями, нейропатією, нефропатією та ДР [7].

IL-6 – це багатогранний плейотропний цитокін, задіяний у патогенезі ДР [8]. Його ефекти реалізуються завдяки цис- (через мембранозв'язаний рецептор) та

транссигнальному (через циркулюючий рецептор) шляхам. Саме останній активує клітини, що не мають мембранозв'язаного рецептора IL-6, включаючи ендотеліальні клітини сітківки, в яких він здатний індукувати експресію запальних і проапоптозних генів, знижувати мітохондріальне дихання та окисне фосфорилування [8]. Показано, що IL-6 відіграє вирішальну роль у розвитку захворювань сітківки, включаючи ДР, увеїт, вікову макулярну дегенерацію, глаукому, оклюзію вен сітківки, центральну серозну хоріоретинопатію та проліферативну вітреоретинопатію [9].

Тісний зв'язок прозапальних цитокінів з виникненням і прогресією ДР вказує на можливість використання вмісту IL-1 β і IL-6 у якості діагностичних і прогностичних маркерів ДР.

Ціль: визначити вміст у крові маркерів запалення – прозапальних інтерлейкінів (IL-1 β і IL-6) та встановити можливість їх використання у якості прогностичних біомаркерів тяжкості діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Дніпровського державного мучного університету. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь. За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим.

Було обстежено 136 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока. Пацієнтів згідно до стадії ДР було розподілено на групи: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та

3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у 1-й групі 65 (59-72) років, у 2-й – 64,5 (59-71) років і у 3-й групі – 66 (61,75-71,25) років; різниця за критерієм Крускала-Уолліса не значуща ($p=0,245$).

Протягом 2 років спостереження пацієнтам було проведено лікування різними методами. Консервативне лікування призначалося пацієнтам 1-ї групи та включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, за необхідністю фібрати та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у 2-й та 3-й групі пацієнтів і включало панретинальну (ПРЛК) та при необхідності фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF терапія призначалася переважно у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп та включала інтравітреальне введення препаратів 1 раз на місяць. Курс лікування складав 5 ін'єкцій. Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів 3-ї групи, яке включало трипортову закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК видаленням епіретинальних мембран та ендотампоном 18% газоповітряною сумішшю C3F8 або силіконовою олією 5700 мПа, в залежності від стадії процесу. Комбіноване лікування призначалося переважно у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF препаратів, ПРЛК та трипортової закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

Відсутність прогресії ДР визначали при стабільності офтальмологічних показників, повільну прогресію визначали при погіршенні деяких показників, натомість швидку прогресію – при встановленні наступної стадії ДР та/або суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР).

Всім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP – 3100 та цифровому фороптері HDR 7000 Huvitz, статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефератометрі HRK-

7000 Huvitz, тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000, кератопахиметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щілинній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; оптична когерентна томографія (ОКТ) на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; при необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF, за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію. Визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм³).

Вміст у сироватці крові IL-1 β і IL-6 визначали імуноферментним методом (Bender Medsystems, Австрія).

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [10]. Закон розподілу змінних відрізнявся від нормального, тому для представлення даних наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). При статистичному аналізі порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна, критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05 [11].

Для визначення межових порогів вмісту маркерів для стадії ДР використані методи багатокласової класифікації [12]. Кореляційний аналіз проведено з визначенням коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. Для аналізу зв'язку з ризиком прогресії ДР використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [10]. Адекватність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC – Area under the ROC curve) [13]. Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вміст ІЛ-1 β і ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів з ЦД 2 типу і ДР суттєво та поступово збільшувався у порівнянні з контрольною групою без діабету (рис. 1).

Вміст ІЛ-1 β при НПДР перевищував контрольний у 5,45 раза, при ППДР – у 11,1 раза і при ПДР – у 14,0 раза ($p < 0,001$). При цьому вміст ІЛ-1 β у пацієнтів з ППДР і ПДР статистично значуще не відрізнявся між собою ($p > 0,05$), але був вищим за такий у пацієнтів з НПДР (у 2,0-2,6 раза; $p < 0,05$). Таким чином при прогресії ДР можна було відзначити два піка – перший при розвитку НПДР і другий – при її подальшому прогресуванні.

Вміст ІЛ-6 при НПДР був більший за контрольний у 3,5 раза, при ППДР – у 6,0 раза і при ПДР – у 16,4 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Таким чином, прогресії ДР чітко відповідало збільшення вмісту ІЛ-6.

Вирішення питання щодо можливості використання вмісту ІЛ-1 β і ІЛ-6 як діагностичних біомаркерів ДР було проведено шляхом розрахунку оптимальних порогів

класифікації методом One-vs-All [12]. Для вмісту ІЛ-1 β було виділено 3 класи відповідно до груп дослідження. Оптимальний поріг для кожного класу обирали за Youden Index: для 1-го класу (контроль) він склав 0 пг/мл, для 2-го (НПДР/ППДР) – 3,83 пг/мл і для 3-го (ПДР) – 15,8 пг/мл. Для вмісту ІЛ-6 також було обрано 3 оптимальні пороги: для 1-го класу (контроль) він склав 0 пг/мл, для 2-го (НПДР/ППДР) – 2,36 пг/мл і для 3-го (ПДР) – 15,4 пг/мл.

Для вмісту ІЛ-1 β значення чутливості, специфічності і точності по групам коливалися від 98,3% до 100%. Загальна точність прогнозу становила 98,8% (95% ВІ 95,6-99,7%). Для вмісту ІЛ-6 значення чутливості, специфічності і точності по групам коливалися від 97,1% до 100%. Загальна точність прогнозу становила 99,4% (95% ВІ 96,6-99,9%).

Наведені розрахунки дозволили визначити межові рівні ІЛ-1 β для діагностики ДР: значення у діапазоні 3,83-15,8 пг/мл були притаманні пацієнтам з НПДР, значення більші 15,8 пг/мл – пацієнтам з ППДР/ПДР (точність прогнозу 98,8%). За вмістом ІЛ-6 можна було чітко розрізнити пацієнтів з НПДР/ППДР (діапазон

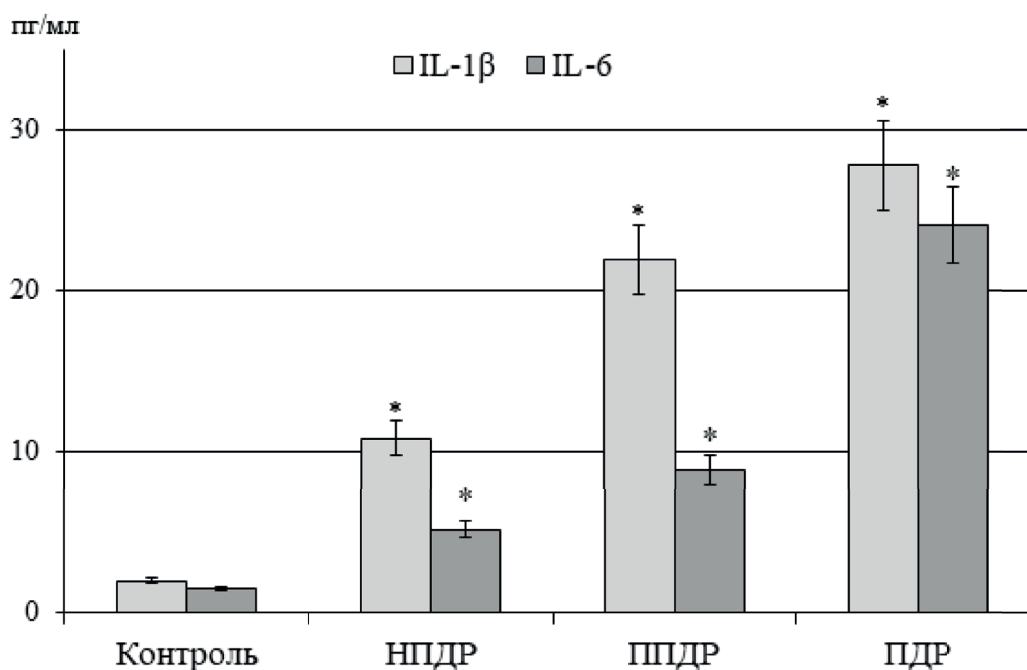


Рис. 1. Вміст ІЛ-1 β і ІЛ-6 при різних стадіях діабетичної ретинопатії

* – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем;
всі міжгрупові різниці статистично значущі при $p < 0,05$.

концентрацій від 2,36 пг/мл до 15,4 пг/мл) від пацієнтів з ПДР (більше 15,4 пг/мл) з точністю прогнозу 99,4%. Таким чином, за вмістом ІЛ-1 β можна було чітко виокремити пацієнтів з НПДР, тоді як за вмістом ІЛ-6 – пацієнтів з ПДР.

На наступному етапі дослідження була поставлена задача з'ясування зв'язку вивчених показників з прогресією ДР протягом 2 років спостереження. У нашому попередньому дослідженні на великій когорті пацієнтів (358 очей) було показано, що швидка прогресія через 2 роки спостереження була відмічена у 41,6%, у решти пацієнтів було відмічено повільне прогресування або його відсутність [14].

Для вирішення цієї задачі було використано метод побудови моделей логістичної регресії [10]. Результуюча змінна $Y=0$ для пацієнтів, у яких через 2 роки було досягнуто відсутність прогресування або повільне прогресування ДР (57 пацієнтів), змінна $Y=1$ для пацієнтів, в яких спостерігалось швидке прогресування захворювання (79 пацієнтів).

Вміст у крові ІЛ-1 β мав прямий зв'язок з швидким прогресуванням ДР: ризик прогресування ДР збільшувався у 4,2 рази на кожні 10 пг/мл підвищення вмісту в крові ІЛ-1 β ($p<0,001$; ВШ=4,22; 95% ВІ 2,39-7,47). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу за вмістом ІЛ-1 β $AUC=0,78$ (95% ВІ 0,69-0,92), що свідчило про сильний зв'язок вмісту цього інтерлейкіну з прогресією ДР. Чутливість моделі становила 74,7% (95% ВІ 61,4%-85,6%), специфічність – 73,7% (95% ВІ 65,4%-88,2%).

Також і вміст у крові ІЛ-6 мав прямий зв'язок з швидким прогресуванням ДР: ризик прогресування ДР збільшувався у 8 разів на кожні 10 пг/мл підвищення вмісту в крові ІЛ-6 ($p<0,001$; ВШ=7,95; 95% ВІ 3,16-20,0). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу за вмістом ІЛ-6 $AUC=0,83$ (95% ВІ 0,71-0,94), що також свідчило про сильний зв'язок вмісту ІЛ-6 з прогресією ДР. Чутливість моделі становила 78,5% (95% ВІ 66,3%-87,1%), специфічність – 87,7% (95% ВІ 75,0%-92,4%).

Таким чином встановлено, що вміст у крові ІЛ-1 β у діапазоні 3,83-15,8 пг/мл можна

вважати маркером НПДР при ЦД 2 типу (точність прогнозу – 98,3%), а вміст у крові ІЛ-6 вищий за 15,4 пг/мл – біомаркером ПДР (точність прогнозу 100%). Також обидва маркери можна розглядати як біомаркери швидкої прогресії ДР протягом 2 років, ризик якої зростав відповідно у 4,2 і 8 разів на кожні 10 пг/мл збільшення їх вмісту у крові.

ОБГОВОРЕННЯ

У нашому попередньому дослідженні було показано, що з прогресією ДР найбільшою мірою були пов'язані показники вмісту в крові глікованого гемоглобіну, ЦТС та ЦОС [15]. Крім того, мали значення вік та вміст у крові ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності. В продовження пошуку значущих біомаркерів розвитку та прогресування ДР, у даній роботі нами досліджений вміст у сироватці крові інтерлейкінів (ІЛ-1 β і ІЛ-6) та можливості їх застосування у якості біомаркерів ДР.

Дослідження різних цитокінів як прогностичних біомаркерів ДР є актуальною задачею сучасної офтальмології [16]. Вважається, що цитокіни можуть служити маркерами біохімічних змін, що спостерігаються при ДР [17]. Так, підвищені рівні ІЛ-17А у сироватці крові та водянистій волозі ока у пацієнтів з діабетом пов'язані з ризиком розвитку ДР, що робить ІЛ-17А потенційним предиктором запалення та прогресування НПДР до ПДР [18].

Подібно до того у наших дослідженнях ми вивчали можливості використання ІЛ-1 β у якості біомаркера ДР. Провідна роль цього цитокіну в її розвитку була доведена [7]. Продемонстровано, що рівень ІЛ-1 β збільшується в сітківці діабетичних мишей, а його джерелом є ендотеліальні клітини та мікроглія [19]. ІЛ-1 β індукував апоптоз перичитів шляхом активації NF- κ B в умовах високого вмісту глюкози, а інгібітор NF- κ B відновлював змінену проникність та експресію білків щільних контактів в ендотеліальних клітинах, індуковану ІЛ-1 β .

Одним з основних медіаторів запалення

судин сітківки, пов'язаного з ДР вважають ІЛ-6 [20]. У дослідженні мексиканських пацієнтів з ДР на різних стадіях встановлено, що вміст у крові ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-17А та TNF α були значно вищими у пацієнтів з ДР порівняно з контрольною групою [21]. Виявлена позитивна кореляція між наявністю та тяжкістю ДР за клінічними параметрами (глікований гемоглобін, індекс маси тіла та креатинін сироватки) з концентрацією ІЛ-6 та TNF α , що відповідало і нашим результатам.

Класична сигналізація ІЛ-6 є протизапальною, тоді як транс-сигналізація індукє прозапальні ефекти [22]. Оскільки остання у сітківці за умов ДР переважає, стає зрозумілим отриманий нами сильний взаємозв'язок його вмісту у крові зі стадіями та прогресуванням ДР. Також було продемонстровано, що підвищення рівню ІЛ-6 було позитивно пов'язано зі стадіями ДР та збільшувало ймовірність розвитку діабетичного макулярного набряку [23]. Метааналіз 34 проспективних досліджень показав, що підвищений рівень циркулюючих ІЛ-1 β та ІЛ-6 має прогностичну цінність для виникнення ЦД 1 і 2 типів, а також гестаційного діабету [24]. Загальний коефіцієнт ризику ЦД 2 типу становив 1,28 (95% ВІ 1,17-1,40; $p < 0,001$) на 10 пг/мл збільшення рівня ІЛ-6. Крім того, підвищений рівень ІЛ-6 був суттєво пов'язаний з діабетичними ускладненнями (діабетична хвороба нирок, діабетична периферична нейропатія та когнітивні порушення).

Таким чином, отримані нами результати відповідали сучасним уявленням про роль ІЛ-1 β та ІЛ-6 у розвитку та прогресуванні ДР і встановили можливість їх використання у якості її біомаркерів. Наведені математичні моделі дозволяли впровадити визначення порогів вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6 для діагностики стадій ДР та прогнозування її швидкої прогресії протягом 2 років спостереження.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ДР та ЦД 2 типу встановлено значне збільшення вмісту у крові ІЛ-1 β і ІЛ-6 порівняно з контрольною групою без

діабету, що залежало від стадії ДР. Визначено межові рівні ІЛ-1 β – значення у діапазоні 3,83-15,8 пг/мл були притаманні пацієнтам з НПДР, значення більші 15,8 пг/мл – пацієнтам з ППДР/ПДР (точність прогнозу 98,8%). Для ІЛ-6 діапазон концентрацій від 2,36 пг/мл до 15,4 пг/мл відповідав НПДР/ППДР, а більше 15,4 пг/мл – ПДР (точність прогнозу 99,4%).

2. Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався у 4,2 рази на кожні 10 пг/мл підвищення вмісту в крові ІЛ-1 β і у 8 разів на кожні 10 пг/мл підвищення вмісту в крові ІЛ-6.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Зовнішнього фінансування дослідження не передбачалося.

REFERENCES

1. Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res.* 2023 May;18(5):976-982. doi: 10.4103/1673-5374.355743.
2. Obasanmi G, Lois N, Armstrong D, Hombrebueno JMR, Lynch A, Chen M, Xu H. Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Type 1 Diabetes and Diabetic Retinopathy Produce Higher Levels of IL-17A, IL-10 and IL-6 and Lower Levels of IFN- γ -A Pilot Study. *Cells.* 2023 Jan 31;12(3):467. doi: 10.3390/cells12030467.
3. Campagno KE, Lu W, Sripinun P, Albalawi F, Cenaj A, Mitchell CH. Priming and release of cytokine IL-1 β in microglial cells from the retina. *Exp Eye Res.* 2025 Mar;252:110246. doi: 10.1016/j.exer.2025.110246.
4. Padovani-Claudio DA, Morales MS, Smith TE, Ontko CD, Namburu NS, Palmer SA, Jhala MG, Ramos CJ, Capozzi ME, McCollum GW, Penn

- JS. Induction, amplification, and propagation of diabetic retinopathy-associated inflammatory cytokines between human retinal microvascular endothelial and Müller cells and in the mouse retina. *Cell Signal*. 2024 Dec;124:111454. doi: 10.1016/j.cellsig.2024.111454.
5. Feng S, Yu H, Yu Y, Geng Y, Li D, Yang C, Lv Q, Lu L, Liu T, Li G, Yuan L. Levels of Inflammatory Cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2018 Apr 4;2018:8546423. doi: 10.1155/2018/8546423.
 6. Milan KL, Megha B, Ramkumar KM. Role of inflammasomes in diabetes mellitus: mechanisms, complications, and therapeutic potential. *Mol Biol Rep*. 2025 Jun 21;52(1):621. doi: 10.1007/s11033-025-10719-5.
 7. Kuo CY, Maran JJ, Jamieson EG, Rupenthal ID, Murphy R, Mugisho OO. Characterization of NLRP3 Inflammasome Activation in the Onset of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 21;23(22):14471. doi: 10.3390/ijms232214471.
 8. Hoffman JM, Robinson R, Greenway G, Glass J, Budkin S, Sharma S. Blockade of interleukin-6 trans-signaling prevents mitochondrial dysfunction and cellular senescence in retinal endothelial cells. *Exp Eye Res*. 2023 Dec;237:109721. doi: 10.1016/j.exer.2023.109721.
 9. Xiao R, Lei C, Zhang Y, Zhang M. Interleukin-6 in retinal diseases: From pathogenesis to therapy. *Exp Eye Res*. 2023 Aug;233:109556. doi: 10.1016/j.exer.2023.109556.
 10. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-8.
 11. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].
 12. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for Multi-Class Classification [Internet]. *Machine Learning Mastery*; 2021 [cited 2025 May 28]. Available from: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
 13. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lissacek F, Sanchez J-C, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(77):1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.
 14. Serdiuk AV, Mogilevskyy SYu, Zyablitzev SV, Denisiuk OYu. Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;7(20):491-498. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1447>.
 15. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyablitzev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *J.ophthalmol. (Ukraine)*. 2024;(4):38-45. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202443845>.
 16. Błaszkiwicz M, Walulik A, Florek K, Górecki I, Sławatyniec O, Gomulka K. Advances and Perspectives in Relation to the Molecular Basis of Diabetic Retinopathy-A Review. *Biomedicines*. 2023 Nov 1;11(11):2951. doi: 10.3390/biomedicines11112951.
 17. Mason RH, Minaker SA, Lahaie Luna G, Bapat P, Farahvash A, Garg A, Bhambra N, Muni RH. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in nonproliferative diabetic retinopathy: systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2025 Feb;60(1):e100-e116. doi: 10.1016/j.jcjo.2024.05.031.
 18. Li X, Qin W, Qin X, Wu D, Gao C, Luo Y, Xu M. Meta-analysis of the relationship between ocular and peripheral serum IL-17A and diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 22;15:1320632. doi: 10.3389/fendo.2024.1320632.
 19. Yun JH. Interleukin-1 β induces pericyte apoptosis via the NF- κ B pathway in diabetic retinopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Mar 26;546:46-53. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.01.108.
 20. Sharma S. Interleukin-6 Trans-signaling: A Pathway With Therapeutic Potential for Diabetic Retinopathy. *Front Physiol*. 2021 May 19;12:689429. doi: 10.3389/fphys.2021.689429.
 21. Quevedo-Martínez JU, Garfias Y, Jimenez J, Garcia O, Venegas D, Bautista de Lucio VM. Pro-inflammatory cytokine profile is present in the serum of Mexican patients with differ-

- ent stages of diabetic retinopathy secondary to type 2 diabetes. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021 Jun 30;6(1):e000717. doi: 10.1136/bmjop-hth-2021-000717.
22. Reeh H, Rudolph N, Billing U, Christen H, Streif S, Bullinger E, Schliemann-Bullinger M, Findeisen R, Schaper F, Huber HJ, Dittrich A. Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling. *Cell Commun Signal.* 2019 May 17;17(1):46. doi: 10.1186/s12964-019-0356-0.
23. Manda A, Lee LH, Steinkerchner M, Sheng J, Veach L, Gangaputra S, Kim SJ. Analysis of Aqueous Interleukin-6 in Diabetic Retinopathy: A Prospective, Controlled Trial of 328 Eyes. *Ophthalmol Retina.* 2025 Jun 27:S2468-6530(25)00297-0. doi: 10.1016/j.oret.2025.06.014.
24. Jin Z, Zhang Q, Liu K, Wang S, Yan Y, Zhang B, Zhao L. The association between interleukin family and diabetes mellitus and its complications: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Apr;210:111615. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111615.

MARKERS OF INFLAMMATION AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE SEVERITY OF DIABETIC RETINOPATHY

Serdyuk A.V.

*Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine,
Dnipro, Ukraine*

Background. Low-grade inflammation, which is characteristic of diabetes mellitus and, in particular, diabetic retinopathy (DR), is associated with the accumulation of proinflammatory cytokines in the retina. This justifies the possibility of using their content in the blood as diagnostic and prognostic markers of DR.

Aim: to determine the content of inflammatory markers in the blood - proinflammatory interleukins (IL-1 β and IL-6) and establish the possibility of their use as prognostic biomarkers of the severity of diabetic retinopathy.

Materials and methods. 136 patients with type 2 diabetes mellitus were examined, who were divided into groups: 1st - with non-proliferative (NPDR, 60 eyes), 2nd – with preproliferative DR (PPDR; 42 eyes) and 3rd – with proliferative DR (PDR; 34 eyes). Patients were examined and treated for 2 years. The content of IL-1 β and IL-6 was determined in blood plasma by enzyme-linked immunosorbent assay. The results were analyzed in the EZR v.1.54 package (Austria).

Results. A significant increase in the blood content of IL-1 β and IL-6 was established ($p < 0.001$ compared to control). The cut-off levels of IL-1 β and IL-6 for NPDR, PPDR and PDR were determined (prediction accuracy 99%). The risk of DR progression after 2 years of observation increased many times with an increase in the content of both interleukins ($p < 0.001$).

Conclusion. The results obtained substantiate the diagnostic thresholds of serum levels of IL-1 β and IL-6 as markers of the severity of DR and predicting its progression during 2 years of treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, prognosis, interleukins, IL-1 β , IL-6.

ВЕГЕТАТИВНА ДИСРЕГУЛЯЦІЯ ПРИ ТИПОВИХ КЛІНІЧНИХ СИНДРОМАХ ОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЖІНОК В МЕНОПАУЗІ

¹Сокрут В.М. <https://orcid.org/0000-0002-1430-1758>

²Зяблицев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

¹Сокрут М.В. <https://orcid.org/0009-0001-5702-1406>

¹Литвинова О.В. <https://orcid.org/0009-0000-3601-5624>

¹Сокрут О.П. <https://orcid.org/0000-0002-7089-1967>

¹Попов В.М. <https://orcid.org/0000-0001-8934-257>

³Муллахметов А.Г. <https://orcid.org/0009-0000-4101-6023>

¹Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна.

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

³Медичний реабілітаційний центр «ДрайвМедікал», Кропивницький, Україна

sokrutolga@gmail.com

Актуальність. Типові клінічні синдроми органної недостатності (ТКСОН) є проявом дисадаптації при менопаузі у жінок. Їх форма в значній мірі залежить від вегетативного паспорту, коморбідності та параметрів гомеокінезу.

Ціль: визначити форми ТКСОН з урахуванням вегетативного паспорту, коморбідності та порушення параметрів гомеокінезу у жінок в менопаузі.

Матеріали та методи. Базові результати отримані сучасними методами дослідження на кафедрах реабілітаційної та спортивної медицини і акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету і Медіко-реабілітаційному центрі «Драйв-Медікал» (м. Кропивницький, Україна). Пацієнтки з ТКСОН були поділені на 2 групи згідно даним спектрального аналізу серцевого ритму (САСР) та автоматизованого визначення параметрів гомеокінезу і «вегетативного паспорту». Форму коморбідності визначали за рівнем кальцію у волоссі використовуючи атомно-абсорбційний спектрометр «SolAAr-Mk2- MOZe» з електрографітовим атомізатором (Великобританія). Статистична обробка отриманих результатів проведена з допомогою програми «Statistica-Stat-Soft» (США).

Результати. Результати варіаційної пульсометрії, потужність спектрів серцевого ритму в діапазонах низьких (LF) і високих (HF) частот, а також їх співвідношення LF/HF (індекс симпато-вагусної рівноваги) підтверджували значну роль вегетативного статусу в патогенезі ТКСОН. Індекс симпато-вагусної рівноваги у контрольній групі склав $1,60 \pm 0,05$. Його значення $>1,65$ вказували на домінування симпатотонії, а $<1,55$ – відображало ваготонію. Форму коморбідності (кальцій-дефіцитну чи кальцій-надлишкову) встановлювали по вмісту внутрішньоклітинного кальцію у волоссі, яка уточнює «вегетативний паспорт», корелює з показником симпато-вагусної рівноваги, показує векторність порушення параметрів гомеокінезу. Отримані закономірності і тісний кореляційний зв'язок форм ТКСОН з вегетативним паспортом та коморбідністю підтверджували «вегето-гомеокінетичну теорію патології», яка відображала еволюцію концепції стресу, формування дисадаптації.

Висновки. Проведене дослідження дозволило визначити інформативні показники вегетативного паспорту пацієнта, сформулювати ваготонічний та симпатотонічний гомеокінез, форму ТКСОН і коморбідності.

Ключові слова: типові клінічні синдроми органної недостатності, вегетативна дисфункція, вегетативний паспорт, гомеокінез, коморбідність менопауза у жінок.

Актуальність. Вегетативна дисфункція, порушення параметрів гомеокінезу та коморбідність відіграють важливу роль в патогенезі типових клінічних синдромів органної недостатності (ТКСОН), які формуються у жінок в менопаузі [1]. Стан вегетативної системи визначають по варіабельності серцевих скорочень, рефлекторним та психологічним тестам, шкалі Compass 31, даним біопсії шкіри [2, 3]. Найбільш поширеними при менопаузі у жінок є ТКСОН: соматогенії, артеріальна гіпертензія (АГ), синдроми: астматичний (АС), хронічної гіперглікемії (СХГ), слизово-шкіряний (СШС), дисметаболический (ДМС), енцефало-, кардіо- (КС), нефро- (НС), гепато (ГС), артро- та міопатії, які відображають системну чи органну недостатність [4, 5]. Прояви вегетативної дисрегуляції зустрічаються більше ніж у 80% жінок у менопаузі. «Вегетативний паспорт», запропонований авторами [4], характеризує структурні зміни і залежить від щільності адренорецепторів і вмісту внутрішньо-клітинного кальцію, як універсального месенджера, що формує клініко-функціональні прояви [6, 7]. Серед інструментальних методів найбільш інформативним в оцінці вегетативної системи виявився спектральний аналіз ЕКГ [8], а вегетативний паспорт і форму соматогенії визначають по тестам В.Сокрута [10]. Об'єднання ВСР та шкіряно-гальванічної активності (EDA) дозволяє проводити диференціацію симпатичних та парасимпатичних відповідей в різних клінічних умовах [10]. Система рецептор-ліганд підтримує динамічну рівновагу параметрів гомеокінезу, визиває вегетативну дестабілізацію і запускає формування ТКСОН, де представлено взаємозв'язок між менопаузальними змінами, гормональним профілем, автономною дисфункцією та соматичними факторами [11]. Розроблена «вегето-гомеокінетична теорія патології» [4]. Клінічна картина ТКСОН викликана саме дисбалансом парасимпатичної та симпатичної активності та порушеннями параметрів гомеокінезу у жінок з МПС. Методи корекції

вегетативної дисфункції проводять через дихання з урахуванням біологічного зворотного зв'язку [12]. Усунення соматогенії досягається психотерапевтичними втручаннями [11]. У жінок в менопаузі відбувається зменшення естрогенів, активація симпатичної гілки та зниження вагусної тональності, що формує абсолютну та відносну естрогенову недостатність, які поєднуються з різними формами гомеокінезу і ТКСОН [12]. Запускаються механізми аутоімунної агресії (наявність антитіл проти гангліонічних нікотинових ацетилхолінових рецепторів (gAChR), виникнення аутоімунних захворювань: СКВ і склеродермії у ваготоніків) чи окисного стресу, кальціптозу у симпатотоніків. Дослідження ААГ дозволяє встановити форми дисавтономії, чутливої до імунотерапії [13, 14]. Шкірні прояви ортостатичної непереносимості: гіпергідроз, гіпогідроз, еритромелалгія, ливедо ретикулярис (livedo reticularis), ціаноз, гіперемія, коливання кольору шкіри та чутливості до холоду зустрічаються у 85% жінок у менопаузі і вказує на вегетативну дисрегуляцію [15, 16, 17]. Але слід виділити саме форми ТКСОН, що дозволить проводити не тільки діагностику, але індивідуалізувати лікування [18]. МПС у жінок часто поєднується з серопозитивним і серонегативним суглобовим синдромом, що підтверджується клінікою, зниженням HRV (SDRR, RMSSD), збільшенням LF/HF на ранніх стадіях захворювання, кореляцією з рівнем болю та стресу. Використання HRV в якості прогностичного маркера дозволяє визначити форму ТКСОН та потенційні терапевтичні цілі [19]. При синдромі енцефалопатії із хронічним головним болем (мігрень тощо) визначають високу кореляцію між чутливістю кардіовагального барорефлексу (BRS V) та симптомами дисавтономії, що дозволяє планувати заходи на відновлення барорефлексу при лікуванні дисвегетативних порушень [20]. Особливості серцево-судинної вегетативної нейропатії у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок (ХЗН) дозволяють виявити специфічні закономірності, пов'язані з тяжкістю та стадією захворювання [21].

В регуляції центральної нервової системи та ANS відслідковується вплив мікробіоти на метаболіти, нейромедіатори (GABA, серотонін), імунну активацію та вагусну передачу, що потребує індивідуального вибору стратегії для виправлення форми ANS [16]. Важлива роль Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- та водних каналів у підтримці та відновленні градієнтів іонів у тканинах є ключовим фактором у патогенезі м'язово-тонічних ефектів та форми коморбідності [22, 23]. Виділяють кальцій-дефіцитну на тлі остеопорозу і кальцій-надлишкову при атеросклерозі коморбідність [5]. Форму коморбідності встановлюють по вмісту внутрішньо-клітинного кальцію у волоссі [5], яка уточнює «вегетативний паспорт», корелює з показником симпатовагусної рівноваги, показує векторність порушення параметрів гомеокінезу [4]. Для вибору лікування та профілактичної тактики у реабілітаційній та спортивній медицині доцільно розглядати форму ТКСОН на єдиній патогенетичній основі, що поєднує основну і супутню патологію (коморбідність). Поставлені завдання: стратифікація пацієнток за вегетативним паспортом; визначення форми коморбідності; встановлення патогенетично обґрунтованих форм ТКСОН з урахуванням гомеокінезу; порівняння субгруп ваготоніків та симпатотоніків.

Ціль: визначити форми ТКСОН з урахуванням вегетативного паспорту, коморбідності та порушення параметрів гомеокінезу у жінок в менопаузі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Базові результати для визначення форми типових клінічних синдромів (ТКСОН) отримані сучасними методами дослідження на кафедрах реабілітаційної та спортивної медицини, акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету (ДНМУ, ЦНДЛ), МРЦ «Драйв-Медікал». 65 жінок у менопаузі (рівень естрадіолу <30 пг/мл.), віком 45-55 років з вегетативною дисфункцією були поділені на дві групи (ваготоніки та симпатотоніки)

згідно даним спектрального аналізу серцевого ритму (САСР) та автоматизованого визначення параметрів гомеокінезу «вегетативного паспорту» та форми ТКСОН [9]. Умови проведення обстеження були стандартизовані (перша половина дня, лежачи, з виключення фізичних та емоційних навантажень перед дослідженням, а також відповідної тривалості запису сигналу згідно міжнародних рекомендацій з аналізу HRV) і обов'язково включали огляд і консультацію гінеколога. Показники норми вивчалися у групі здорових осіб в аналогічній віковій категорії у 40 практично здорових людей цієї вікової категорії (контрольна група). Для визначення форми коморбідності досліджували рівень внутрішньо-клітинного кальцію (Ca) у крові і волоссі, який визначався методом спектрального аналізу волосся (МAB-діагностика - мультиелементний аналіз волосся) і співвіднесений до значень норми виступав «точкою відліку» в діагностиці типу коморбідності [5]. Використовували атомно-абсорбційний спектрометр «SolAAr-Mk2-MOZe» з електрографітовим атомізатором (Великобританія). Остеопороз підтверджували результатами двохенергетичної рентгенівської остеоденситометрії проксимального відділу стегнової кістки («QDR-4500-Delphi-Hologic», США), ознаки гіпертрофії лівого шлуночка серця і атеросклерозу встановлювали при УЗІ-діагностиці серця та судин. Оцінку вегетативного тонузу здійснювали за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "ANS-Pro" (Україна). Спектральний аналіз п'ятихвилинних послідовностей RR-інтервалів електрокардіограм проводили з допомогою метода швидкого перетворення Фур'є. Біохімічними методами вивчали гормональний профіль (кортизол, інсулін, пролактин, естроген, прогестини), вміст/активність і баланс продуктів ПОЛ і антиоксидантів, рівень у крові БАР (гістаміна і серотоніна). Високий рівень гістаміну вказував на запуск аутоімунних процесів, активацію ПОЛ визначали по вмісту вільних радикалів в крові. Оцінку збалансованості системи-антисистеми гомеокінезу з позицій

«реабілітаційного дуалізму» проводили за індексами їх рівноваги: біологічних амінів (ІРБА); окислювальних систем (ІРОС); вмісту катаболічних і анаболічних гормонів (ІРКАГ), активності кислих та лужних фосфатаз (ІРКЛФ), які визначали за співвідношенням нормованих цих величин [1].

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проведена з допомогою варіаційного, непараметричного, кореляційного, регресивного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» і «Statistica-Stat-Soft», США). Використовували методи статистичного аналізу: критерій Шапіро–Вілка, t-тест/критерій Манна–Уїтні та поріг значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження дозволили визначити форми ТКСОН. Симпатотоніки (основний медіатор – норадреналін) схильні до кальцій-надлишкової коморбідності, адренергічних, серотонін-надлишкових паніко-фобічних соматогеній, що підтверджують результати САСР, психологічного тестування та індекси рівноваги параметрів гомеокінезу. Ваготоніки (основний/домінуючий медіатор/посередник - ацетилхолін) схильні до кальцій-дефіцитної коморбідності (остеопорозу), поєднаної з

ацетилхоліновими, серотонін-дефіцитними тривожно-депресивними соматогеніями. Результати варіаційної пульсометрії, потужність спектрів серцевого ритму в діапазонах LF і HF, а також їх співвідношення LF/HF (індекс симпато-вагусної рівноваги) підтверджували значну роль вегетативного паспорту/вегетативної дисфункції в патогенезі різних форм ТКСОН (таблиця 1). Ці показники дозволили попередньо провести розподіл пацієнтів на групи: перша – ваготоніки та друга – симпатотоніки. В контрольній групі (норма) потужність LF = $786,2 \pm 20,5$, HF = $489,1 \pm 12,4$, співвідношення LF/HF = $1,60 \pm 0,05$.

Отримані результати індексу LF/HF довели доцільність його використання в якості діагностичного критерію визначення вегетативного паспорту і форми ТКСОН. Отримані закономірності тісного кореляційного зв'язку параметрів різних форм ТКСОН з вегетативним паспортом підтверджували «вегето-гомеокінетичну теорію патології», яка відображала еволюцію концепції стресу, формування дисадаптації [4].

Форми коморбідності уточнювали вегетативний паспорт (таблиця 2).

У ваготоніків визначали кальцій-дефіцитну коморбідність (внаслідок внутрішньо-клітинного алкалозу за рахунок підвищення вмісту калію), особливо при поєднанні з інсулін-резистентним синдромом хронічної гіперглікемії (СХГ). У симпатотоніків спостерігали кальцій-надлишкову

Таблиця 1

Показники спектрального аналізу ритму серця (САСР) жінок в менопаузі з різним вегетативним паспортом ($M \pm m$)

Групи	Показники		
	LF	HF	LF/HF
Група здорових людей (n=40)	$750,2 \pm 20,5$	$429,1 \pm 12,3$	$1,60 \pm 0,05$
Група 1. Ваготоніки	$340,7 \pm 9,0^*$	$374,7 \pm 12,1^*$	$0,91 \pm 0,04^*$
Група 2 Симпатотоніки	$609,7 \pm 12,0^*$	$314,8 \pm 13,0^*$	$2,01 \pm 0,09^*$

Примітка: * – $p < 0,05$, достовірна різниця показників у порівнянні з контрольною групою

**Розподіл жінок в менопаузі за показниками вмісту кальцію
в крові і волоссі (M±SE)**

Ознаки	Контрольна група	Групи хворих з ДВС	
		Група 1 (ваго тоніки, Са-дефіцитна коморбідність)	Група 2 (симпатотоніки, Са-надлишкова коморбідність)
Са у крові, мг/л	99,4±3,71	65,7±2,1	57,5±1,6
Са у волоссі, мкг/г	302,3±17,22	228,7±19,41*	367,3±20,3*

Примітка: * – $p < 0,05$, достовірна різниця показників у порівнянні з контрольною групою

коморбідність та поєднання з інсулін-дефіцитним СХГ, що пов'язують з високим рівнем стрес-індукуючих гормонів та пермісивними властивостями норадреналіну і адреналіну підвищувати рівень внутрішньоклітинного кальцію. Більше інформативними виявились показники кальцію у волоссі, які рекомендовані для визначення вегетативного паспорту і патогенетичної форми ТКСОН (таблиця 3).

Форми ТКСОН склали основу інноваційних тестів. Сучасні погляди на патогенез ТКСОН свідчать про високий ступінь взаємозв'язку між станом центральної нервової системи (в тому числі автономної/вегетативної), ендокринною регуляцією, імунітетом, метаболізмом та морфо-функціональним станом систем, що підтверджує «вегето-гомеокінетичну теорію патології».

У ваготоніків при депресії часто спостерігається відсутність серотоніну, дефіцит йоду, Са або знижена чутливість рецепторів [4, 11]. У симпатотоніків при панікофобічних реакціях визначають надлишок серотоніну, Са та дефіцит Mg. Відповідний електролітний дисбаланс спостерігається при дилатаційному кардіальному, необструктивному коронарному синдромах, об'ємзалежній артеріальній гіпертензії на тлі ваготонії та при гіпертрофічному кардіальному, обструктивному коронарному і симпатоадреналовій артеріальній гіпертензії

на тлі домінування симпатичної системи. У ваготоніків виникають проблеми з функціонуванням K^+ - Na^+ -каналів, у симпатотоніків – проблеми з Ca^{2+} -каналами, що пов'язують з домінуванням, відповідно, ацетилхоліну і норадреналіну [4].

Свій вклад в електролітний дисбаланс вносить підвищений вміст неактивного інсуліну у ваготоніків, при наявності інсулінорезистентності, який підвищує рівень внутрішньоклітинного K^+ , формуючи алкалоз на тлі кальцій дефіцитної коморбідності [12]. При симпатотонії визначають кальцій-надлишкову коморбідність. Психологічна картина особливо виразно проявляється при ускладненій формі АГ у кризових ситуаціях. Криза 1-го порядку при симпато-адреналовій АГ (у симпатотоніків) відбувається на тлі адренергічних серотонін-надлишкових панікофобічних реакцій, а криза 2-го порядку (у ваготоніків) перебігає з ацетилхоліновими серотонін-дефіцитними тривожно-депресивними соматогеніями. Дисавтономія відображає порушення системної регуляції та параметрів гомеокінезу при МПС [1], спостерігаються ваготонічні чи симпатотонічні його прояви/вазомоторні симптоми (приливи, нічна пітливість) та розладами вегетативних регуляторів, що запускає формування відповідних форм ТКСОН.

Симпатична гіперактивність лежить в основі МПС з відносною естрогеновою

Форми типових клінічних синдромів органної недостатності (ТКСОН) з урахуванням вегетативного паспорта і коморбідності

Типові клінічні синдроми органної недостатності (ТКСОН)	Вегетативний паспорт Коморбідність	
	Ваготоніки, Са-дефіцитна коморбідність	Симпатотоніки, Са-надлишкова коморбідність
Параметри гомеокінезу	Серотонін-дефіцитний, Гормоноанаболічний, Алергічний, Алкалозний	Серотонін-надлишковий, Гормонокатаболічний, Імунодефіцитний, Ацидозний
Дисвегетативний	Ваго-інсуліновий	Симпато-адреналовий
Соматогенії	Ацетилхолінова серотонін-дефіцитна тривожно-депресивна	Адренергічна серотонін-надлишкова паніко-фобічна
Артеріальна гіпертензія	Об'ємзалежна гіперренінова, Na-залежна	Симпато-адреналова, гіперангіотензінова, Са-залежна
Синдром хронічної гіперглікемії	Інсуліно-резистентний	Інсуліно-дефіцитний
Менопаузальний	Абсолютна естрогенова недостатність	Відносна естрогенова недостатність
Астматичний	Еозінофільний, алергічний, «волога астма»	Нейтрофільний, імуно-дефіцитний, «суха астма»
Слизово-Шкіряний	Серопозитивний, алкалозний	Серонегативний, ацидозний
Дисметаболічний	Алкалозний	Ацидозний
Енцефалопатії	Трофотропний	Ерготропний, ішемічний
Спонділопатії	Диспозиційний, аутоімунний, остеопорозний	Спастичний, окисно-стресовий, атеросклеротичний
Кардіальний	Дилятаційний	Гіпетрофічний
Коронарний	Необструктивний, остеопорозний	Обструктивний, атеросклеротичний
Нефротичний	Застійний	Ішемічний
Гепатопатії	Аутоімунний, алкалозний	Окисно-імунодефіцитний, Ацидозний
Кишковий	Аутоімунний-мікозний	Імунодефіцитний, окисно-стресовий
Суглобовий	Серопозитивний, гіпермобільний	Серонегативний, спастичний
Міопатії	Міо-гіпотонічний, серопозитивний	Міо-спастичний, серонегативний
Диселементозний	Ca, Fe, Si, I, Zn, Cr, Li, Co – дефіцитний, ваготонічний	K, Mg, Na, V, Mo, Ni, Mn, Cu, Se – дефіцитний, симпатотонічний

недостатністю, а вагусне домінування при абсолютній естрогеновій недостатності [24, 25]. Дисбаланс гормонального профілю впливає на формування інсуліно-резистентного чи інсуліно-дефіцитного СХГ і потребує відповідної терапевтичної стратегії для запобігання розвитку ТКСОН [12, 26].

Раннє виявлення розладів вегетативної регуляції є предиктором кардіометаболічних ускладнень у жінок у менопаузі з хронічною гіперглікемією [1]. Важлива роль холінергічного дефіциту в когнітивній дисфункції та автономних проявах підтверджує зв'язок ацетилхолінової дисрегуляції при синдромі енцефалопатії [14, 15]. Високий титр аутоантитіл до $\alpha 7nAChR$ є діагностичним критерієм нейрозапальних станів з алергічним компонентом.

Еозинофільний астматичний синдром у жінок-ваготоніків з кальцій-дефіцитною коморбідністю в менопаузі потребує спеціальної техніки дихальної гімнастики для корекції порушених параметрів гомеокінезу, в тому числі кислотно-лужного балансу крові [27]. Встановлені кореляції між суглобною гіпермобільністю і дрібною фібралгією на тлі ваготонії визначає адаптаційні вправи, компресійні методи та методи дихання. Сучасні підходи до діагностики та лікування соматогенії мають акцент на інтегративну психосоматичну модель [11].

Зміни метаболізму при менопаузі у жінок (інсуліно-резистентність, збільшення жирової маси) пов'язують з гормональними порушеннями [22], які посилюють клінічні прояви ТКСОН. МПС з абсолютною естрогеновою недостатністю поєднується з об'ємзалежною артеріальною гіпертензією, інсулін-резистентним СХГ, еозинофільним астматичним синдромом на тлі ваготонії, яка формує схильність до остеопорозу за рахунок активації лужних фосфатаз. МПС с відносною естрогеновою недостатністю при симпатотонії поєднується з симпато-адреналовою артеріальною гіпертензією, інсулін-дефіцитним СХГ, нейтрофільним астматичним та визначає схильність до атеросклерозу, через закислене середовище

і активацію кислих фосфатаз, що диктує обережне використання добавок кальцію при метаболічних розладах [22].

Усунення соматогенії поєднаних з ТКСОН повинно проводитись з акцентом на холінергічну чи адренергічну та серотонінергічну регуляцію [11]. Підвищений вміст внутрішньо-клітинного кальцію визиває апоптоз - "calroptosis" [22]. При симпатотонії надлишок кальцію (кальцій-надлишкова коморбідність) запускає механізм загибелі клітин, що потребує призначення блокаторів кальцієвих каналів при диселементозах. Інтервенція при ТКСОН, частіше включає фізіотерапію, когнітивні вправи, дихальні методи та харчову підтримку і залежить від їх форми.

ВИСНОВКИ

1. У патогенезі типових клінічних синдромів органної недостатності (ТКСОН) у жінок в менопаузі важливу роль відіграє вегетативний паспорт, порушення параметрів гомеокінезу та форма коморбідності. Ваготонічний гомеокінез та кальцій-дефіцитна коморбідність (на тлі остеопорозу) формують аутоімунні пошкодження при ТКСОН: об'ємзалежній артеріальній гіпертензії зі схильністю до кризи 2-го порядку; менопаузальному синдромі з абсолютною естрогеновою недостатністю; інсулін-резистентному синдромі хронічної гіперглікемії з формуванням гіперосмолярного гіперглікемічного стану (HHS), ацетилхолінової серотонін-дефіцитній тривожно-депресивній соматогенії, еозинофільному астматичному синдромі, серопозитивних формах енцефало-, кардіо-, міо- та артропатії.
2. Симпатотонічний гомеокінез; кальцій-надлишкова коморбідність (на тлі атеросклерозу) визивають окисно-стресові пошкодження, кальціптоз, ферроптоз при поєднанні з симпато-адреналовою, кальцій-надлишковою, натрій-дефіцитною АГ зі схильністю до кризи 1-го порядку;

менопаузальному синдромі з відносною естрогеновою недостатністю; інсулін-дефіцитним синдромом хронічної гіперглікемії з діабетичним кетоацидозом (ДКА), адренергічними серотонін-надлишковими паніко-фобічними реакціями, нейтрофільним астматичним синдромом, серонегативними формами енцефало-, кардіо-, міо- та артропатії.

3. Розроблені клінічні тести визначення вегетативного паспорта, форми соматогенії і ТКОН дозволяють складати реабілітаційний діагноз і передбачати реабілітаційну тактику.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела підтримки: дослідження не мало зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Lee E, Anselmo M, Tahsin CT, Vanden Noven M, Stokes W, Carter JR, Keller Ross ML. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022;323(6):H1270–H1280. doi:10.1152/ajpheart.00477.2022.
2. Schwarz KG, Vicencio SC, Inestrosa NC, Villaseca P, del Rio RD. Autonomic nervous system dysfunction throughout menopausal transition: A potential mechanism underpinning cardiovascular and cognitive alterations during female ageing. *J Physiol.* 2023; 602(2): 263–280. doi: 10.1113/JP285126.
3. Riganello F, Larroque SK, Sitt JD, Sannita WG, Chatelle C, Gosseries O, Laureys S. Central autonomic network and early prognosis in patients with disorders of consciousness. *Scientific Reports.* 2024;14:1384. doi:10.1038/s41598-024-51457-1.
4. Sokrut MV, Gozhenko AI, Klymovitsky FV, Sokrut VM, Sokrut OP, Popov VM, Levitin EY, Lyakh YU. Violations of homeokinesis parameters in joint pathology and their endoprosthetics: scientific monograph. Lviv: Publishing House PP "Magnolia 2006", 2024 – 310 p. [Ukrainian].
5. Sokrut MV. Elementosis in joint pathology and endoprosthetics: monograph. Slavyansk: Drukarskyi dvir, 2021. 218 p. [Ukrainian].
6. Lamotte G, Sandroni P. Updates on the diagnosis and treatment of peripheral autonomic neuropathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(12):823–837. doi:10.1007/s11910-022-01240-4.
7. Blitshteyn S. Dysautonomia: a common comorbidity of systemic disease. *Immunol Res.* 2025;73(1):105. doi:10.1007/s12026-025-09661-2.
8. Lehrer P.M., et al. Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance: A Systematic Review and Meta Analysis. *Applied Psychophysiology and Biofeedback.* 2020;45(3):109–129. doi: 10.1007/s10484-020-09466-z.
9. Sokrut VM. Clinical test for determining the form of somatogenesis. [Internet]. Available on: <https://sokrut.com/somatogenytest2>. [Ukrainian]
10. Ghiasi S, Naha A, Wongsawat Y. Assessing Autonomic Function from Electrodermal Activity and Heart Rate Variability: Combining Sympathetic and Parasympathetic Markers. *Scientific Reports.* 2020;(10): 1:6225. doi:10.1038/s41598-020-62225-2.
11. Mewes R. Recent developments on psychological factors in medically unexplained symptoms and somatoform disorders. *Front Public Health.* 2022;10:1033203. doi:10.3389/fpubh.2022.1033203.
12. Rukavikar C, Rukavikar A, Kishor S. A Review of Autonomic Functional Assessment in Patients with Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2023;15(2):e34598. doi: 10.7759/cureus.34598.
13. Connett GJ. Asthma, classical conditioning, and the autonomic nervous system: a hypothesis for why children wheeze. *Arch Dis Child.* 2024;109(6):462–467. doi:10.1136/archdischild.2023.348765.
14. Nakane S, Koike H, Hayashi T, Nakatsuji Y. Autoimmune autonomic neuropathy:

- from pathogenesis to diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2296. doi:10.3390/ijms25042296.
15. Leboyer M, Maskos U. Serum autoantibodies against $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in inflammatory subgroups of psychiatric patients. *Translational Psychiatry.* 2024;14:146. doi:10.1038/s41398-024-02853-8.
 16. Xu J, Lu Y. The microbiota–gut–brain axis and central nervous system diseases: from pathogenesis mechanisms to therapeutic strategies. *Front Microbiol.* 2025;16:1583562. doi:10.3389/fmicb.2025.1583562.
 17. Theoharides TC, Twahir A, Kempuraj D. Mast cells in the autonomic nervous system and potential role in disorders with dysautonomia and neuroinflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(4):440–454. doi:10.1016/j.anai.2023.10.032.
 18. Starling CT, Nguyen QB, Butler IJ, Numan MT, Hebert AA. Cutaneous manifestations of orthostatic intolerance syndromes. *Int J Womens Dermatol.* 2021;7(4):471–477. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.03.003.
 19. Sohn R, Assar T, Kaufhold I, Brenneis M, Braun S, Junker M, Zaucke F, Pongratz G. Osteoarthritis patients exhibit an autonomic dysfunction with indirect sympathetic dominance. *J Transl Med.* 2024;22:5258. doi: 10.1186/s12967-024-05258-9.
 20. Mueller BR, Ray C, Benitez A, Robinson Papp J. Reduced cardiovagal baroreflex sensitivity is associated with postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and pain chronification in patients with headache. *Front Hum Neurosci.* 2023;17:1068410. doi:10.3389/fnhum.2023.1068410.
 21. Kuno H, Kandzaki G, Ooba R, Sasaki T, Haruhara K, Koike K, Chuboi N, Eku T. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic kidney disease: a renal biopsy-based study. *BMC Nephrology.* 2024;25:440. doi: 10.1186/s12882-024-03879-2.
 22. Mannozi J. Altered autonomic function in metabolic syndrome: implications for cardiovascular risk. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(3): 895. doi:10.3390/jcm13030895.
 23. Korsin L, Psikhayut F, Borvon V, Boribun C, Tirapon T, Parinya T, Pavita L, Vachira V. Symptoms and comorbidities associated with abnormal serum calcium, magnesium, and phosphate levels in the emergency department: a prospective observational study. *World J Emerg Med.* 2023;14(1):59-61. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.013.
 24. Polizzi J, Tosto Mancuso J, Tabacof L, Wood J, Putrino D. Resonant breathing improves self reported symptoms and well-being in people with Long COVID. *Front Rehabil Sci.* 2024;4:1411344. doi: 10.3389/fresc.2024.1411344.
 25. Steffen PR, Bartlett D, Channell RM, Jackman K, Cressman M, Bills J, et al. Integration of breathing techniques into psychotherapy to improve HRV: Which approach works best? *Front Psychol.* 2021;12:624254. doi:10.3389/fpsyg.2021.624254.
 26. Giunta S, Xia S, Pelliccioni G, Olivieri F. Autonomic imbalance during aging promotes disruption of endogenous anti-inflammatory strategies. *Geroscience.* 2024;46(1):113–127. doi: 10.1007/s11357-023-00947-7.
 27. Sokrut VM, Litvynova OV, Sokrut OP, Mullaхmetov AG, Sokrut MV. Homeokinetic classification of asthmatic syndrome taking into account the vegetative passport and the form of comorbidity. *Medical Science of Ukraine.* 2025: 21 (3): p.69-75. [Ukrainian]. doi: 10.32345/2664-4738.3.2025.07.

VEGETATIVE DYSREGULATION IN TYPICAL CLINICAL SYNDROMES OF ORGAN FAILURE IN WOMEN IN MENOPAUSE

¹*Sokrut V.M., ²Ziablitsev S.V., ¹Sokrut M.V., ¹Lytvynova O.V.,
¹Sokrut O.P., ¹Popov V.M., ³Mullakhmetov A.G.*

¹*Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine.*
²*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*
³*DriveMedical Medical Rehabilitation Center, Kropyvnytskyi, Ukraine*

Background. Typical clinical syndromes of organ failure (TCSOF) are a manifestation of dysadaptation during menopause in women. Their form largely depends on the vegetative passport, comorbidity and homeokinesis parameters.

Aim: to determine the forms of TCSOF taking into account the vegetative passport, comorbidity and violations of homeokinesis parameters in women in menopause.

Materials and methods. The basic results were obtained by modern research methods at the Departments of Rehabilitation and Sports Medicine and Obstetrics and Gynecology of Donetsk National Medical University and the Medical Rehabilitation Center "Drive-Medical" (Kropivnitsky, Ukraine). Patients with TCSOF were divided into 2 groups according to the data of spectral analysis of heart rate (SAHR) and automated determination of homeokinesis parameters and "vegetative passport". The form of comorbidity was determined by the level of calcium in the hair using the atomic absorption spectrometer "SolAAr-Mk2-MOZe" with an electrographite atomizer (Great Britain). Statistical processing of the obtained results was carried out using the program "Statistica-Stat-Soft" (USA).

Results. The results of variational pulsometry, the power of the heart rate spectra in the low (LF) and high (HF) frequency ranges, as well as their LF/HF ratio (sympathovagal balance index) confirmed the significant role of the vegetative status in the pathogenesis of TCSOF. The sympathovagal balance index in the control group was 1.60 ± 0.05 . Its value >1.65 indicated the dominance of sympathotonia, and <1.55 reflected vagotonia. The form of comorbidity (calcium-deficient or calcium-excessive) was established by the content of intracellular calcium in the hair, which clarifies the "vegetative passport", correlates with the sympathovagal balance index, and shows the vectorial nature of the violation of homeokinesis parameters. The obtained patterns and the close correlation of the forms of TCSOF with the vegetative passport and comorbidity confirmed the "vegetative-homeokinetic theory of pathology", which reflected the evolution of the concept of stress, the formation of maladaptation.

Conclusion. The study allowed us to determine the informative indicators of the patient's vegetative passport, to formulate vagotonic and sympathotonic homeokinesis, the form of TCSOF and comorbidity.

Key words: typical clinical syndromes of organ failure, vegetative dysfunction, vegetative passport, homeokinesis, comorbidity of menopause in women.

АКТИВНІСТЬ ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗИ ТА РІВЕНЬ ЦИНКУ У ПУХЛИНАХ ПЛОСКОКЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ ГОРТАНІ

Вірич П.А. <https://orcid.org/0000-0001-6201-3892>
Чайка С.П. <https://orcid.org/0000-0003-4324-5529>
Карась Г.А. <https://orcid.org/0000-0003-3098-3813>
Вірич П.А. <https://orcid.org/0000-0002-1463-1992>
Сережко Ю.О. <https://orcid.org/0009-0005-7045-3624>
Карась А.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2324-780X>
Лукач Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-3262-4996>

*ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України»,
Київ, Україна*

pavlo.virych@knu.ua

Актуальність. Фізіологічні зміни у ракових клітинах передбачають перебудову метаболізму спрямовану на отримання енергії та реструктуризацію оточуючих тканин. Вони є індикаторами злоякісної трансформації клітин.

Ціль: комплексна оцінка змін рівнів цинку, лактатдегідрогеназної активності та взаємозв'язку між цими показниками у клітинах плоскоклітинної карциноми гортані (ПКГ).

Матеріали та методи. Дослідження тканин 40 пацієнтів з діагнозом плоскоклітинна карцинома гортані проводили після планового хірургічного видалення пухлин. Зрізи тканин фарбували флуоресцентним барвником N-(6-метокси-8-хінолініл)-4-метилбензолсульфонамідом для виявлення цинку, нітротетразолію блакитного у суміші НАД⁺, лактату натрію для оцінки лактатдегідрогеназної активності.

Результати. Рівень активності лактатдегідрогенази у нормальному епітелії гортані був вищим на 24 % відносно сполучної тканини. Показники активності ЛДГ для зроговіваючої плоскоклітинної карциноми гортані були аналогічними. У тканинах незроговіваючої ПКГ виявлено збільшення становило 32 %. Рівень цинку у ракових клітинах ПКГ збільшувався на 40-60 % відносно оточуючої сполучної тканини, що значно нижче від нормального епітелію гортані, де різниця становила близько 150-170 %. Статистично достовірно вищий вміст цинку (23 %) виявлено в тканинах незроговіваючої ПКГ відносно зроговіваючої ПКГ. Не виявлено залежності між рівнем цинку та активністю лактатдегідрогенази у тканинах ПКГ.

Висновки. Незроговіваюча ПКГ має вищі рівні цинку та активності ЛДГ порівняно з зроговіваючою ПКГ та нормальним епітелієм гортані, що може вказувати на вищий рівень злоякісності цього підтипу раку.

Ключові слова: плоскоклітинна карцинома гортані, цинк, лактатдегідрогеназа

Актуальність. Рак гортані – одне з найпоширеніших злоякісних новоутворень людини. Переважна більшість випадків представлена добре диференційованою плоскоклітинною карциномою гортані (ПКГ) (близько 90 %) [1]. Гетерогенність пухлини перешкоджає точній молекулярній характеристиці та вибору ефективних методів лікування [2]. Найбільш ефективно лікування передбачає хірургічне видалення пухлини. Прогресування ПКГ супроводжується молекулярними змінами клітин та реструктуризацією метаболізму. Метаболічне переформування є наслідком злоякісної клітинної трансформації [3, 4]. Ракові клітини мають високі енергетичні потреби для підтримки свого швидкого росту та проліферації. Аеробний гліколіз є пріоритетним шляхом виробництва енергії в ракових клітинах, навіть за наявності кисню [5]. Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) каталізує перетворення пірувату на лактат. Ензим і лактат крові або тканин є онкомаркерами при різних типах раку [6]. ЛДГ є як маркером злоякісності, так і прогностичним показником при плоскоклітинному раку голови та шиї [7].

Цинк є одним з найважливіших мікроелементів, що беруть участь у численних клітинних процесах. Внутрішньоклітинний гомеостаз цинку регулюється мережею білків родин ZIP, ZnT та MTs. Цинк підтримує енергетичні та біосинтетичні потреби злоякісних клітин [8]. Рівень цинку в крові корелює з активністю антиоксидантної системи та виживанням у пацієнтів з плоскоклітинним раком голови та шиї [9]. Цей показник знижується в міру прогресування раку [10]. Існує обмежена інформація про рівні цинку безпосередньо в тканинах ПКГ. Наразі немає даних про зв'язок між вмістом цинку та активністю ЛДГ у тканинах ПКГ.

Ціль: комплексна оцінка змін рівнів цинку, лактатдегідрогеназної активності та взаємозв'язку між цими показниками у клітинах плоскоклітинної карциноми гортані.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено групу 40 пацієнтів віком від 43 до 75 років (медіана 67 років) з підтвердженим

діагнозом «незроговіваюча плоскоклітинна карцинома гортані» та «зроговіваюча плоскоклітинна карцинома гортані» гортані 3 стадії. Включені у дану вибірку пацієнти не мали суттєвих порушень метаболізму (діабет), функцій печінки, нирок чи серцево-судинної системи. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації і погоджено Етичною комісією ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМНУ» (протокол № 5/23-9 від 9 листопада 2023 р.). Перед оперативним втручанням та лікувальними заходами було отримано інформовану згоду пацієнтів.

Фрагменти тканин пухлин заморожували при -18°C і готували гістологічні зрізи товщиною 10 мкм за допомогою мікротома-кріостата HM525 (Microm, Thermo Fisher Scientific, Волтем, Массачусетс, США). Зрізи тканин фарбували N-(6-метокси-8-хінолініл)-4-метилбензолсульфонамідом (TSQ, Sigma-Aldrich, Берлінгтон, Массачусетс, США) 30 мкМ у фосфатно-сольовому буфері (pH=7,3, Biowest, Франція) протягом 40 хв. при 37°C . Барвник не змивали. Флуоресценцію досліджували за допомогою мікроскопа Olympus BX53 (Olympus Corporation, Японія), оснащеного флуоресцентним блоком XCite Series 120 Q і камерою Olympus DP72. Збудження проводили ультрафіолетовим світлом 365 нм, флуоресценцію реєстрували при 470 нм. Експозиція становила 10 мсек. Для кожного зразка тканини аналізували 5 гістологічних зрізів. Обробку зображень проводили програмним забезпеченням ImageJ. Вимірювали інтегральну яскравість ділянок тканин однакової площі (принаймні 50 ділянок на 5 гістологічних зрізах). Результати представлені як медіана та міжквартильний інтервал (медіана (Me), 25%-75%).

Зрізи пухлинної тканини (10 мкм) готували за допомогою мікротома-кріостата HM525 при -18°C . Оцінку активності лактатдегідрогенази в тканинах проводили за допомогою нітротетразолію блакитного [11]. Готували інкубаційну суміш, що містила 10 мл фосфатно-сольового буферу (PBS, pH 7,4), 20 мл дистильованої води, 5

мг нікотинаденіндинуклеотиду (NAD^+ , Sigma-Aldrich), 5 мг нітротетразолію блакитного хлориду (Merck, Німеччина), 10 мкл натрію лактату (50%). Зразки тканин витримували в суміші протягом 2 годин при 37°C . Промивали сольовим розчином і поміщали в канадський бальзам за стандартною методикою. Тканини досліджували за допомогою мікроскопа Olympus BX53 з камерою Olympus DP72. Усі зразки були сфотографовані за однакових умов освітлення та експозиції. Для одного гістологічного зразка було зареєстровано щонайменше 20 полів зору. Для нівелювання впливу яскравості світла та неспецифічного осадження барвника, розраховували різницю інтенсивності забарвлення між безпосередньо раковою тканиною та здоровою сполучною тканиною. Різницю в фарбуванні оцінювали за допомогою програмного забезпечення ImageJ. Дані були представлені як медіана та міжквартильний інтервал (медіана (Me), 25%-75%).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою тестів Краскела-Уолліса ($p < 0,05$). Результати представлені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (Me, 25–75%).

Кореляційний аналіз проводили за допомогою тесту Спірмена для непараметричних даних ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лактатдегідрогеназа цитоплазматичний фермент, який каталізує перетворення пірувату в лактат. Фермент є одним із діагностичних маркерів гіпоксії тканин та інтенсивності аеробного гліколізу в пухлинах. Руйнування клітин сприяє збільшенню ЛДГ у слині пацієнтів [12]. Значні кількості ЛДГ експресуються в епітеліальних клітинах порожнини рота. Рівень ензиму підвищується при патологіях, включаючи рак [13]. Дослідники виявили підвищення рівня ЛДГ як у слині, так і в пухлинній тканині [14]. Застосування нітротетразолію блакитного дозволяє оцінити активність ЛДГ у клітинах ПКГ (рис. 1).

Оскільки фермент є цитоплазматичним, ядра клітини не забарвлюються, а інтенсивність фарбування ракових клітин значно вище, ніж оточуючих рак асоційованих тканин та сполучної тканини, що не входить до складу

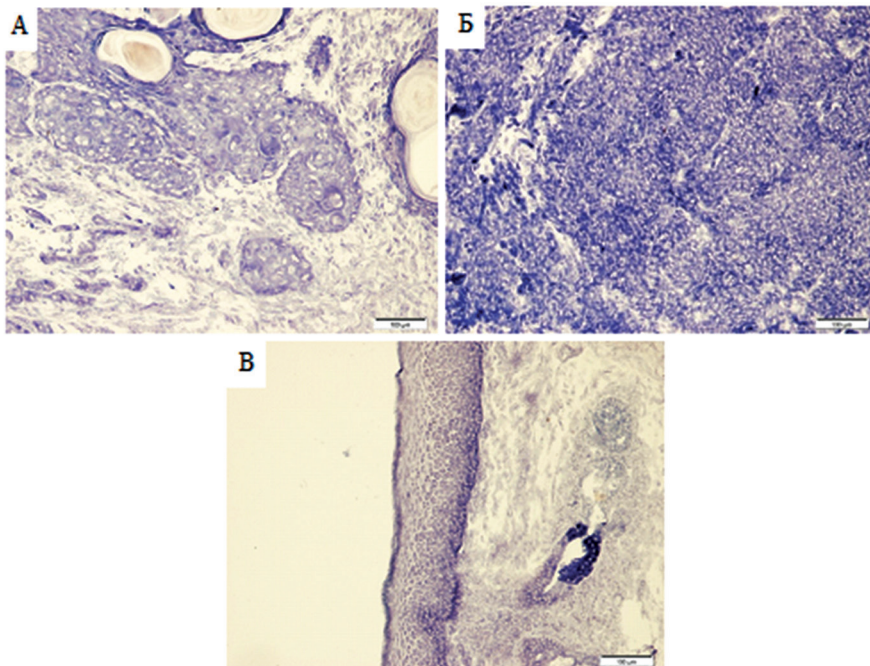


Рис. 1. Активність лактатдегідрогенази при зроговіваючій (А), незроговіваючій (Б) плоскоклітинній карциномі гортані, та нормальному епітелії гортані (В). Фарбування нітротетразолієм блакитним. Масштаб 100 мкм.

пухлин. Активність ЛДГ у нормальному епітелії була вищою відносно сполучної тканини на 24 % (рис. 2). Схожі показники було зареєстровано для зроговіваючої ПКГ. Збільшення становило 23 %. У раковій тканині незроговіваючої ПКГ активність ЛДГ була вищою на 32% відносно сполучної тканини.

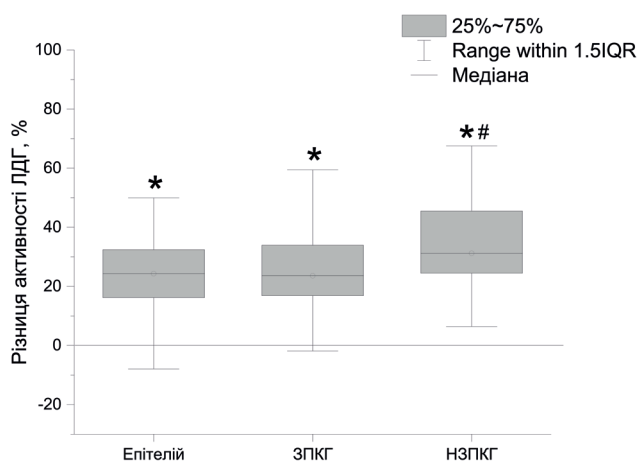


Рис. 2. Різниця в лактатдегідрогеназній активності при зроговіваючій (ЗПКГ) і незроговіваючій (НЗПКГ) плоскоклітинній карциномі гортані. Базовий рівень «0» – активність ЛДГ у неракових тканинах. Тест Краскела-Уолліса, * $p < 0,05$ порівняно з сполучною тканиною, # - порівняно з нормальним епітелієм гортані; медіана та міжквартильний інтервал (Me, 25%-75%)

У здорових тканинах вміст цинку відповідає рівню поточної потреби клітин. Цинк приймає участь у різних протиракових механізмах, включаючи репарацію ДНК, окислювальний стрес, імунні реакції та запалення [8]. Зміни концентрації цинку, що виходять за межі клітинної регуляторної здатності, можуть ініціювати злоякісну трансформацію. Рівень цинку сприяє біоенергетичним/синтетичним потребам цих процесів. Цинк-залежний шлях активації мітоген-активованої протеїнкінази важливий для регуляції клітинної проліферації, диференціювання та апоптозу в пухлиногенезі [15]. Цинк відіграє ключову роль у ремоделюванні позаклітинного матриксу. Він є кофактором матричних металопротеїназ (ММР). ММР сприяють клітинній проліферації, міграції, диференціації та беруть участь в апоптозі, ангіогенезі, регенерації тканин та імунній відповіді. Ці ферменти залучені у прогресії пухлини і є одними з маркерів злоякісності. Підвищення рівня цинку виявлено в тканинах ПКГ (рис. 3).

Крім того, рак асоційовані тканини, що містили колаген, мали ділянки з підвищеним рівнем цинку (рис. 3А). У більшості випадків

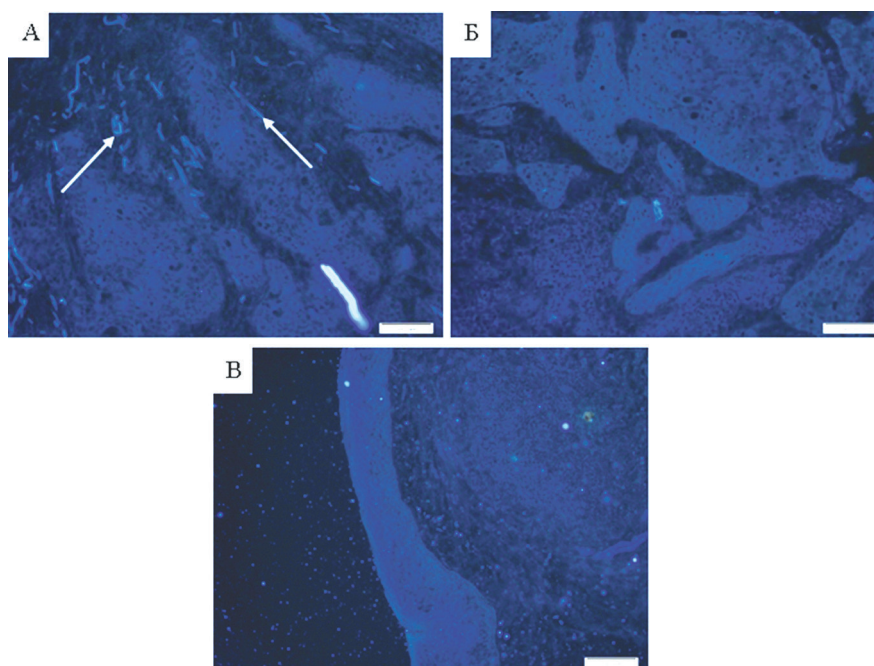


Рис. 3. Рівень цинку в зроговіваючій (А), незроговіваючій (Б) плоскоклітинній карциномі гортані та нормальному епітелії гортані (В) Фарбування ТSQ. Деякі ділянки колагену в тканинах мають підвищений рівень цинку (показано стрілками).

вони відповідали орієнтації колагенових волокон. Ми припускаємо, що підвищений вміст цинку в таких областях пов'язаний з наявністю цинквмісних білків. Важливо відзначити, що ці ділянки не мають ознак запалення або резорбції і знаходяться в безпосередній близькості до острівців ракової тканини.

Загальне підвищення рівня цинку в пухлинах становило 40-60 % відносно сполучної тканини (рис. 4). Статистично достовірно вищий вміст цинку (23 %) виявлено в тканинах незроговіваючої ПКГ відносно незроговіваючої ПКГ. Але, ці показники були значно нижчими відносно нормального епітелію гортані. Рівень цинку становив 150-170 % відносно сполучної тканини.

Таким чином, при злоякісній трансформації відбувається зниження рівня цинку у тканинах ПКГ відносно епітелію гортані.

У оточуючих пухлину тканинах на різних стадіях запалення рівень цинку був високим. Реєструвалося збільшення більше ніж у 2 рази відносно нормальної сполучної тканини. Проте відмінностей у вмісті мікроелемента для різних типів ПКГ не виявлено. (рис. 4).

Таким чином, при розвитку зроговіваючої та незроговіваючої ПКГ було виявлено порушення нормального вмісту і, відповідно, регуляції цинку, як в пухлині, так і в рах асоційованих тканинах (рис. 5).

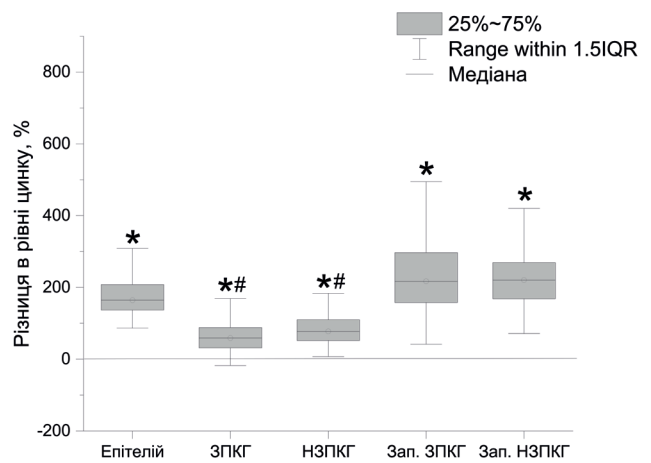


Рис. 4. Зміна рівнів цинку у зроговіваючій (ЗПКГ), незроговіваючій (НЗПКГ) плоскоклітинній карциномі гортані та оточуючими тканинами на різних стадіях запалення (Зап.). Базовий рівень «0» – рівень цинку в нераковій сполучній тканині. Тест Краскела-Уолліса, * $p < 0,05$ порівняно з базовим рівнем, # - $p < 0,05$ порівняно з нормальним епітелієм гортані; медіана та міжквартильний інтервал (Ме, 25%-75%)

Не виявлено залежності між показниками рівнів активності ЛДГ та вмістом цинку у ракових тканинах ПКГ. До розрахунків не було включено пацієнтів з метастазами, рецидивом чи іншими ускладненнями, які можуть додатково впливати на показники рівнів цинку в тканинах. Проте, дослідження в цьому напрямку будуть продовжуватися для охоплення більшої вибірки, а також з'ясування потенційних змін показників в умовах ускладненого перебігу захворювання, резистентності до хіміотерапії тощо.

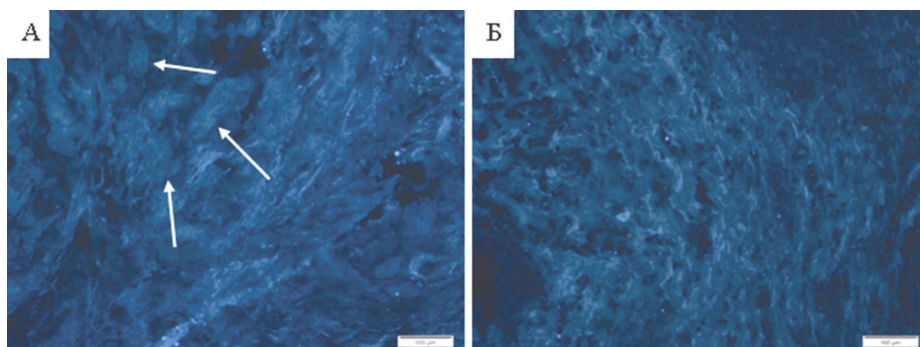


Рис. 5. Рівень цинку в запалених тканинах навколо зроговіваючої (А) та незроговіваючої (Б) плоскоклітинної карциноми гортані. Фарбування TSQ. Стрілки вказують на острівці ракової тканини.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено збільшення лактатдегідрогеназної активності у зроговіваючій плоскоклітинній карциномі гортані на 23 %, що відповідає аналогічним показникам нормального епітелію гортані. У тканинах незроговіваючої ПКГ виявлено зростання показника на 32 %, що вказує на більш високі енергетичні потреби тканин пухлин цього типу і, ймовірно, вищий рівень злоякісності.
2. Рівень цинку у ракових клітинах ПКГ збільшувався на 40-60 % відносно оточуючої сполучної тканини, що значно нижче від нормального епітелію гортані, де різниця становила близько 150-170 %. Статистично достовірно вищий вміст цинку (23 %) виявлено в тканинах незроговіваючої ПКГ відносно зроговіваючої ПКГ.
3. Не виявлено кореляції між рівнем активності лактатдегідрогенази та вмістом цинку у тканинах плоскоклітинної карциноми гортані. Це може бути свідченням відсутності прямого зв'язку між цими показниками.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів протягом виконання дослідження та написання рукопису.

Джерела фінансування. Дослідження виконано за тематикою «Дослідити особливості перебігу злоякісних новоутворень верхніх дихальних шляхів у хворих після COVID-19 для підвищення ефективності їх лікування» ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна.

REFERENCES

1. Liberale C, Soloperto D, Marchioni A, Monzani D, Sacchetto L. Updates on Larynx Cancer: Risk Factors and Oncogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12913. DOI: 10.3390/ijms241612913.
2. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):4. DOI:10.1038/s41572-023-00418-5.
3. Guo S, Wang X, Wang Y, Bai J, Liu Y, Shao Z. The potential therapeutic targets of glutamine metabolism in head and neck squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother.* 2024;176:116906. DOI:10.1016/j.biopha.2024.116906.
4. Wang Y, Zhang X, Wang S, et al. Identification of Metabolism-Associated Biomarkers for Early and Precise Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biomolecules.* 2022;12(3):400. DOI:10.3390/biom12030400.
5. Zhou D, Duan Z, Li Z, Ge F, Wei R, Kong L. The significance of glycolysis in tumor progression and its relationship with the tumor microenvironment. *Front Pharmacol.* 2022;13:1091779. DOI: 10.3389/fphar.2022.1091779.
6. Chen J, Huang Z, Chen Y, Tian H, Chai P, Shen Y, Yao Y, Xu S, Ge S, Jia R. Lactate and lactylation in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):38. DOI: 10.1038/s41392-024-02082-x.
7. Abedi N, Maleki L, Tarrahi MJ, Khalesi S. Evaluation of changes in Salivary Lactate Dehydrogenase Level for detection of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Int J Prev Med.* 2023;14:50. DOI: 10.4103/ijpvm.ijpvm_452_21.
8. Chen B, Yu P, Chan WN, Xie F, Zhang Y, Liang L, Leung KT, Lo KW, Yu J, Tse GMK, Kang W, To KF. Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):6. DOI: 10.1038/s41392-023-01679-y.
9. Lubiński J, Jaworowska E, Derkacz R, Marciniak W, Białkowska K, Baszuk P, Scott RJ, Lubiński JA. Survival of Laryngeal Cancer Patients Depending on Zinc Serum Level and Oxidative Stress Genotypes. *Biomolecules.* 2021;11(6):865. DOI: 10.3390/biom11060865.
10. Büntzel J, Bruns F, Glatzel M, Garayev A, Mücke R, Kisters K, Schäfer U, Schönekaes K, Micke O. Zinc concentrations in serum during head and neck cancer progression. *Anticancer Res.* 2007;27(4A):1941-3. URL: <https://ar.iiar->

- journals.org/content/anticancer/27/4A/1941.full.pdf
11. Landino L, Boike L, Lain T. Inhibition of lactate dehydrogenase-A by singlet oxygen and hypochlorous acid via cysteine oxidation and irreversible conformational changes. *BioChem.* 2024;4(1):18–37. DOI:10.3390/biochem4010002.
 12. Sivaramakrishnan M, Sivapathasundharam B, Jananni M. Evaluation of lactate dehydrogenase enzyme activity in saliva and serum of oral submucous fibrosis patients. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(6):449-52. DOI: 10.1111/jop.12246.
 13. Granchi C, Roy S, Giacomelli C, Macchia M, Tuccinardi T, Martinelli A, Lanza M, Betti L, Giannaccini G, Lucacchini A, Funel N, León LG, Giovannetti E, Peters GJ, Palchaudhuri R, Calvaresi EC, Hergenrother PJ, Minutolo F. Discovery of N-hydroxyindole-based inhibitors of human lactate dehydrogenase isoform A (LDH-A) as starvation agents against cancer cells. *J Med Chem.* 2011;54(6):1599-612. DOI: 10.1021/jm101007q.
 14. Mohajertehran F, Ayatollahi H, Jafarian AH, Khazaeni K, Soukhtanloo M, Shakeri MT, Mohtasham N. Overexpression of Lactate Dehydrogenase in the Saliva and Tissues of Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Rep Biochem Mol Biol.* 2019;7(2):142-149. URL: <https://rbmb.net/article-1-224-en.pdf>
 15. Ren X, Feng C, Wang Y, Chen P, Wang S, Wang J, Cao H, Li Y, Ji M, Hou P. SLC39A10 promotes malignant phenotypes of gastric cancer cells by activating the CK2-mediated MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways. *Exp Mol Med.* 2023;55(8):1757-1769. DOI: 10.1038/s12276-023-01062-5.

LACTATE DEHYDROGENASE ACTIVITY AND ZINC LEVEL I N LARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Virych P.A., Chaika S.P., Karas G.A., Virych P.A., Serezhko Y.O., Karas A.F., Lukach E.V.

*A.I. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Background. Physiological changes in cancer cells involve metabolic rearrangements aimed at energy production and the remodeling of surrounding tissues. These changes are indicators of malignant transformation.

Aim: to comprehensively assess changes in zinc levels, lactate dehydrogenase activity, and the relationship between these indicators in laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) cells.

Materials and methods. Tissue samples from 40 patients diagnosed with laryngeal squamous cell carcinoma were analyzed after elective surgical tumor resection. Tissue sections were stained with the fluorescent dye N-(6-methoxy-8-quinolinyl)-4-methylenebenzenesulfonamide to detect zinc, and with nitrotetrazolium blue in a mixture of NAD⁺ and sodium lactate to assess lactate dehydrogenase (LDH) activity.

Results. In normal laryngeal epithelium, LDH activity was 24 % higher than in the underlying connective tissue. Similar LDH activity levels were observed in keratinizing LSCC. In contrast, tissues from non-keratinizing LSCC showed a 32 % increase in LDH activity compared to surrounding connective tissue. Zinc levels in LSCC cancer cells were elevated by 40-60 % relative to connective tissue, which is significantly lower than the corresponding difference in normal laryngeal epithelium (approximately 150-170 %). A statistically significant 23 % increase in zinc content was found in non-keratinizing LSCC tissue compared to keratinizing LSCC. However, no correlation was observed between zinc levels and LDH activity in LSCC tissues.

Conclusion. Non-keratinizing LSCC exhibits higher LDH and zinc levels compared to keratinizing LSCC and normal laryngeal epithelium, which may indicate a higher degree of malignancy in this cancer subtype.

Key words: laryngeal squamous cells carcinoma, zinc, lactate dehydrogenase.

ДИНАМІКА ВМІСТУ ФІБРИНОГЕНУ ТА ПРОДУКТІВ ДЕГРАДАЦІЇ ФІБРИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ЛЕГЕНЕВОМУ УШКОДЖЕННІ

Зяблицев Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2671-2343>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

denis898@gmail.com

Актуальність. Патологічні зміни, що відбуваються при гострому запальному легеневому ушкодженні (ГЗЛУ), включають пошкодження альвеолярного епітелію, ендотелію капілярів, легеневих макрофагів та фібробластів. Фундаментальна роль у запальній та імунній відповіді належить фібриногену і фібрину, надмірне відкладання якого лежить в основі гіперкоагуляції, а з часом і розвитку фіброзу.

Ціль: визначити динаміку вмісту фібриногену та продуктів деградації фібрину (ПДФ) у легеневій тканині при ГЗЛУ на прикладі експериментальної ексудативно-геморагічної пневмонії з фіброзом.

Матеріали та методи. ГЗЛУ моделювали у щурів-самців лінії Wistar масою 190-220 г (n=47) шляхом введення стороннього тіла та розчину ліпополісахариду в трахею. Тварин виводили з експерименту на 1, 3, 5, 7, 14 і 21 добу спостереження. Вміст фібриногену і ПДФ у лізатах тканини визначали методом імуноблоттингу. Для статистичного аналізу здійснювали програмне забезпечення Statistica 10 («StatSoft, Inc.», США).

Результати. В динаміці розвитку ГЗЛУ у легеневій тканині спостерігалось накопичення фібриногену, що було статистично значущим на 1-у, 3-ю і 14-у добу. У подальшому на стадіях проліферації та фіброзу вміст фібриногену відновлювався. Вміст ПДФ у легеневій тканині статистично значуще збільшувався у порівнянні з контролем з максимумом на 5-у добу. Кореляційний аналіз Спірмена показав наявність прямого зв'язку середньої сили між вмістом фібриногену і ПДФ ($r=0,568$; $p<0,05$), що підтверджувало пряму залежність між накопиченням в легеневій тканині фібриногену і активацією фібринолізу. Така динаміка відповідала перебігу ГЗЛУ – в гостру ексудативно-геморагічну фазу (1-3-я доба) відбувалося стрімке накопичення фібриногену. Цьому відповідало накопичення ПДФ, що відбувало активіацію фібринолізу і мало максимум на 5-у добу. З 7-ї доби розвиток проліферативної стадії і фіброзу супроводжувався відновленням обох показників.

Висновки. Таким чином, дослідження підтвердило важливу роль накопичення фібриногену і ПДФ у легенях та встановило його відповідність стадіям розвитку ГЗЛУ.

Ключові слова: гостре легеневе ушкодження; Ексудативно-геморагічна пневмонія; Фібриноген; Фібрин; Продукти деградації фібрину; Імуноблотинг; Ліпополісахарид.

Актуальність. Гостре легенеve ураження (ГЛУ) виникає при дифузному альвеолярному пошкодженні, гострій фібринозній та/або організуючій пневмонії [1]. На першому етапі ГЛУ асоціюється з інтерстиціальною пневмонією, яка при хронізації переходить у прогресуючий фіброз. Легеневий фіброз – це гетерогенне захворювання, що є виходом великої кількості хронічних респіраторних захворювань та характеризується розростанням сполучної тканини в різних відділах легень [2]. Захворюваність від легеневого фіброзу продовжує зростати завдяки старінню населення і на сьогодні становить близько 10 випадків на 100 000 населення для ідіопатичного легеневого фіброзу [3] та від 7 до 1650 випадків на 100 000 осіб для інтерстиціальних захворювань легень [4]. Найчастіше розвитку легеневого фіброзу передують гостре запалення легень, яке було спричинене вірусними та бактеріальними інфекціями, що мали хронічний перебіг та призвели до відкладення фіброзної тканини в легенях та дихальної дисфункції [2].

Найбільш важким проявом ГЛУ є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), який є специфічною формою запалення легень, що характеризується дифузною зміною альвеол, некардіогенним набряком легень, місцевим та системним запаленням та призводить до прогресуючої легеневої недостатності та гіпоксемії [5]. Щорічно понад 3 мільйони людей у світі страждають від ГРДС, тоді як смертність коливається від 35 до 46% [6].

Патологічні зміни, що відбуваються при ГРДС, включають пошкодження альвеолярного епітелію, легеневого ендотелію, легневих макрофагів та фіброblastів через окислювальний стрес, запалення та апоптоз [5]. Фундаментальна роль у запальній та імунній відповіді належить фібриногену і фібрину, надмірне відкладання якого лежить в основі гіперкоагуляції при ГЛУ [7].

Найбільш значним фактором, що сприяв захворюваності та смертності від ГРДС в останні роки, була пандемія COVID-19, спричинена коронавірусом 2 (SARS-CoV-2) з важким ГРДС [8]. Показано, що при

COVID-19 спостерігається гостра ексудативна геморагічна пневмонія з утворенням гіалінових мембран, вогнищевою організацією фібрину, стромально-склерозом, стазом та утворенням тромбів у судинах легень. Організація та фіброз були більш виражені при тяжкій активності захворювання [9].

Фібрин утворюється з розчинного білка крові фібриногену після активації згортання крові та формує центральний структурний компонент згустків крові [10]. Сучасні дослідження розширюють розуміння ролі фібриногену від маркера розриву судин до багатогранної сигнальної молекули з широким спектром функцій, яка може змінити баланс між гемостазом і тромбозом, коагуляцією та фіброзом, захистом від інфекції та запальним пошкодженням [7, 10]. При аутоімунних, запальних та нейродегенеративних захворюваннях фібрин є ключовим прозапальним та прооксидантним активатором вродженої імунної відповіді, а імунотерапія, спрямована на фібрин, здатна пригнічувати нейротоксичність, спричинену аутоімунітетом [11].

Ціль: визначити динаміку вмісту фібриногену та продуктів деградації фібрину у легенеvій тканині при гострому легенеvому ушкодженні на прикладі експериментальної ексудативно-геморагічної пневмонії з фіброзом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Директиви 2010/63 ЄС з захисту тварин, Гельсінкської декларації (2008) та вимогами чинного законодавства України. Моделювання експериментальної геморагічної пневмонії здійснювали як було описано раніше шляхом введення стороннього тіла та розчину ліпополісахариду в трахею групі лабораторних щурів лінії Вістар масою 190-220 г (47 особин) [12, 13].

Хібнооперованим тваринам (контроль) виконували всі хірургічні маніпуляції, крім введення у трахею капронової нитки та розчину ліпополісахариду (контроль; n=5). Протягом

одного місяця після операції визначали загальний стан тварин, ректальну температуру, ступень ціанозу, наявність задишки, частоту дихальних рухів (ЧДР), аускультативні прояви. Тварин виводили з експерименту на 1, 3, 5, 7, 14 і 21 добу спостереження по 7 особин на кожний термін. Вміст фібриногену у лізатах тканини визначали методом імуноблоттингу. Зразки тканини витримували в скрапленому азоті, подрібнювали та гомогенізували в 50 ммоль Tris-HCl буфері (рН 7,4) з додаванням інгібіторів фосфатаз та протеаз (Pierce Protease and Phosphatase inhibitor, «ThermoScientific», США). Електрофорез здійснювали у 8%-му поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію в камері для вертикального гелелектрофорезу («BioRad», США). Протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану за допомогою електроблоту. Мембрани інкубували з моноклональними антитілами до фібриногену («Invitrogen», США). Антитіла до актину (β -actin, «Invitrogen», США) використовували для його детекції як контролю нанесення протеїну. Після первинної інкубації мембрани відмивали та обробляли антивидовими вторинними антитілами, кон'югованими з пероксидазою хрому («Invitrogen», США). Напівкількісний аналіз проводили денситометрично, застосовуючи програмне забезпечення TotalLab (TL120, «Nonlinear Inc», США). Результати імуноблот-аналізу виражали в умовних одиницях від контрольного значення оптичної густини відповідної поліпептидної зони на блотограмі, нормованої за вмістом актину в кожному зразку.

Для статистичного аналізу здійснювали програмне забезпечення Statistica 10 («Stat-Soft, Inc.», США). Розраховували середні та їх стандартні похибки. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як було встановлено у попередніх дослідженнях, у тварин розвивалася важка

ексудативно-геморагічна пневмонія з виходом у легеневий фіброз та розвитком дихальної недостатності [12, 13]. Прояви гострого геморагічного запалення стрімко прогресували до 3-5-ої доби, коли визначався виражений набряк легеневої паренхіми з геморагічним ексудатом із домішками гною у просвіт альвеол, реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів. З 7-ої доби у паренхімі починалася резорбція тканини, активна проліферація фібробластів з розвитком фібрилярної сітки та наростанням продуктивного запалення з активним фіброзуванням.

Динаміка вмісту фібриногену наведена на рис. 1. Молекулярна маса розчинного фібриногену становить 340 кДа і, як випливало з отриманих даних, не у всіх пробах він був виявлений (див. рис. 1а, б).

У контрольній групі (хибнооперовані тварини) в жодній пробі не було виявлено фібриногену. При розвитку ГЛУ у тварин фіксувалася значна варіабельність оптичної щільності позитивних проб на рівні 340 кДа (див. рис. 1а). У 28,6-85,7% тварин співвідношення оптичної щільності проб до актину було менше 1,0 ум.од. Відповідно, такі проби мали слідові кількості протеїну і вважалися нами фібриноген-негативними.

Максимальна кількість фібриноген-позитивних випадків припадала на 5-у і 14-у добу (по 71,4%), мінімальна – на 7-у добу (14,3%). Загалом, тенденція до виявлення фібриногену у тканинах легень при ГЛУ, на наш погляд, підтверджувала його роль як потужного прозапального чинника. Накопичення його у великій кількості відбивало збільшення кровонаповнення легень, застій венозної крові та активацію процесів гіперкоагуляції з тромбозом венул, що ми спостерігали морфологічно.

Денситометричний аналіз показав мінімальну кількість фібриногену у контрольній групі і його збільшення при ГЛУ, що було статистично значущим на 1-у, 3-ю і 14-у добу (див. рис. 1в). Різко позитивна динаміка у гострому періоді добре пояснювалася підвищенням кровонаповнення та гіперкоагуляцією у цей період, тоді як у

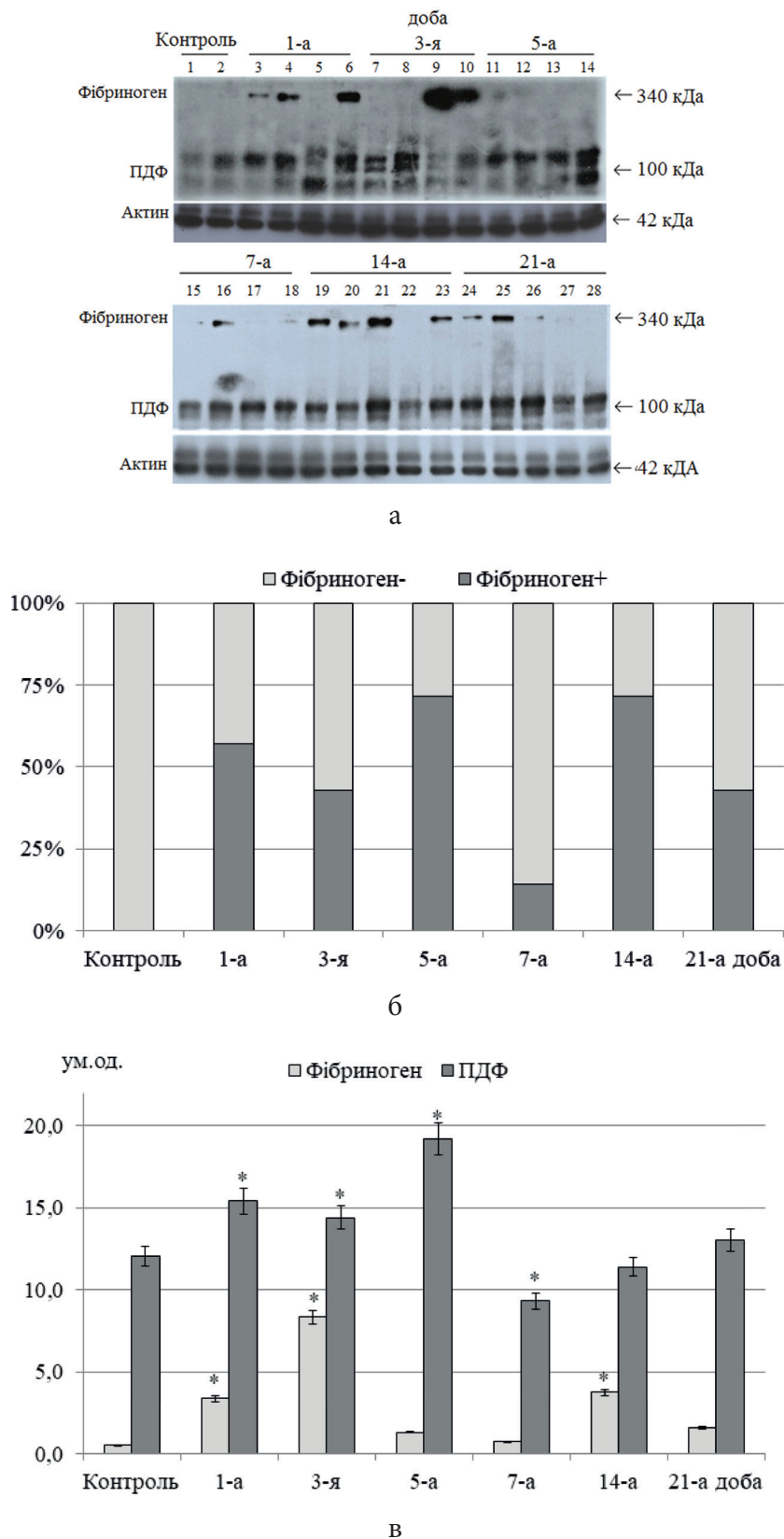


Рис. 1. Рівень фібриногену (340 кДа) та продуктів деградації фібриногену (ПДФ; 110 кДа) у динаміці розвитку гострого легеневого пошкодження;

а – приклади репрезентативних блотограм фібриногену і актину;

б – співвідношення фібриноген-позитивних та фібриноген-негативних випадків (%); $\chi^2=12,8$; $p<0,05$;

в – результати денситометрії ПДФ (відношення до оптичної щільності актину); * – відмінність від контролю статистична значуща ($p<0,05$)

подальшому на стадіях проліферації та фіброзу вміст фібриногену статистично не відрізнявся від контролю. Збільшення протеїну на 14-у добу могло відображати тенденцію до загострення запалення, що притаманно цьому періоду перебігу гострої бронхопневмонії [12].

У всіх пробах виявлявся мажорний протеїн, який мав масу дещо вище 100 кДа (див. рис. 1а) і за даними літератури відповідав суміші продуктів деградації фібрину (ПДФ), що утворюються внаслідок розщеплення зшитого фібрину плазміном та мають загальну назву D-димер [14]. За різними літературними джерелами молекулярну масу D-димера ідентифікують в діапазоні 110-180 кДа [15]. Рівень D-димеру вказує на активність коагуляції та фібринолізу і є надійним маркером утворення фібрину [16]. В результаті денситометрії встановлено, що вміст ПДФ у легеневій тканині статистично значуще збільшувався у порівнянні з контролем у 1,3-1,75 рази ($p > 0,05$) з максимумом на 5-у добу (див. рис. 1в).

На наш погляд, важливим є встановлення наявності певного вмісту ПДФ у контрольних тварин. При фактичній відсутності фібриногену це вказувало на фізіологічну рівноваженість гемостазу, що забезпечувалося високою активністю плазміну і руйнуванням фібрину. При ГЛУ ця рівновага порушувалася. Значний приріст фібриногену на 1-у і 3-ю добу супроводжувався значним збільшенням ПДФ, що могло відбивати компенсаторну активацію фібринолізу. В подальшому вміст ПДФ мав тенденцію до відновлення.

Кореляційний аналіз Спірмена показав наявність прямого зв'язку середньої сили між вмістом фібриногену і ПДФ ($r = 0,568$; $p < 0,05$). На наш погляд, це підтверджувало пряму залежність між накопиченням в легеневій тканині фібриногену і активацією фібринолізу.

Таким чином, у гостру ексудативно-геморагічну фазу ГЛУ відбувалося стрімке накопичення фібриногену у легеневій тканині, що супроводжувалося відповідним збільшенням ПДФ і відбивало активацію фібринолізу. При цьому вміст фібриногену сягав максимуму на 1-3-ю добу, а ПДФ

– на 5-у добу, що висвітлювало більш пролонговану реакцію останнього. З 7-ї доби розвиток проліферативної стадії і фіброзу супроводжувався стійкою тенденцією до відновлення гемостазу.

ОБГОВОРЕННЯ

Патоморфологічні зміни в легенях під час розвитку ГЛУ і гострого дистрес-синдрому представлені переважно нейтрофільною запальною інфільтрацією та дифузним пошкодженням альвеол, що призводить до альвеолярного та інтерстиціального набряку, утворення гіалінових мембран в ексудативній фазі та відкладення позаклітинного матриксу у проліферативній фазі [9, 17]. Запальні, дисциркуляторні та деструктивні зміни в легенях є універсальними для інфекційного та неінфекційного ГЛУ, у тому числі і при COVID-19 [18]. При цьому порушення коагуляції, фібринолізу та відкладення фібрину відіграють вирішальну роль [19].

Екстравааскулярне відкладення фібрину в альвеолярному просторі зазнає ремоделювання, що призводить до прискореного легеневого фіброзу, сприяє дисфункції легень та гострій запальній реакції. Посилене внутрішньолегеневе відкладення фібрину є ознакою ГРДС, пневмонії та штучної вентиляції легень і відіграє важливу роль у патогенезі цих станів [20]. У нашій роботі ці положення знаходять своє підтвердження – максимальне накопичення фібриногену у тканині легень відмічалось саме при переході від стадії ексудативно-геморагічного до фібринозного запалення.

У наших попередніх дослідженнях на даній моделі ГЛУ було виявлено активне внутрішньоальвеолярне відкладання фібрину [12, 13]. Це могло бути пов'язане з альвеолярною коагулопатією і вказувало на можливість локалізованого утворення тромбіну, що опосередковане тканинними факторами, порушення активності природних інгібіторів згортання крові та пригнічення фібринолізу, опосередкованого активатором плазміногену бронхоальвеолярної урокінази, що у свою чергу

спричинене збільшенням кількості інгібіторів активатора плазміногену [20].

Відомо, що дисбаланс між коагуляцією та запаленням може призвести до гіперкоагуляційного стану [21]. При ГЛУ тромбоз, ініційований вродженою імунною системою, обмежує поширення збудників, у тому числі SARS-CoV-2, однак абераційна активація цієї системи може спричинити пошкодження ендотелію, що призводить до втрати тромбопротекторних механізмів, надмірного утворення тромбіну, порушення регуляції фібринолізу та тромбозу [20, 21].

У цьому плані фібрину може належати визначальна роль, оскільки він зв'язується з шипоподібним білком SARS-CoV-2, утворюючи прозапальні тромби, які ініціюють системне тромбозапалення при COVID-19 [7, 11]. Фібрин через свій запальний домен активує оксидативний стрес та реакцію макрофагів у легенях, що не залежить від активності інфекції. Доказом цього є захисний ефект моноклонального антитіла, спрямованого на запальний фібриновий домен, від тромбозу і запалення в легенях після інфекції [7].

Таким чином, наші дослідження підтвердило важливу роль накопичення фібриногену і ПДФ у легенях, що узгоджувалося з іншими експериментальними дослідженнями, в яких встановлено, що високий рівень фібриногену та ПДФ є біомаркерами поганого прогнозу при ГЛУ [22].

ВИСНОВКИ

1. В динаміці розвитку гострого легеневого ушкодження після аспірації у трахею інородного тіла та введення ліпопідсахариду у легеневій тканині спостерігалось накопичення фібриногену, що було статистично значущим на 1-у, 3-ю і 14-у добу. У подальшому на стадіях проліферації та фіброзу вміст фібриногену відновлювався.
2. Вміст продуктів деградації фібрину у легеневій тканині статистично значуще збільшувався у порівнянні з контролем з максимумом на 5-у добу.
3. Кореляційний аналіз Спірмена показав

наявність прямого зв'язку середньої сили між вмістом фібриногену і продуктів деградації фібрину ($r=0,568$; $p<0,05$), що підтверджувало пряму залежність між накопиченням в легеневій тканині фібриногену і активацією фібринолізу.

Відмова від відповідальності. Автор заявляє, що висловлені у поданій статті думки є його власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Kligerman S. Pathogenesis, Imaging, and Evolution of Acute Lung Injury. *Radiol Clin North Am.* 2022 Nov;60(6):925-939. doi: 10.1016/j.rcl.2022.06.005. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36202479.
2. Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Pulmonary Fibrosis as a Result of Acute Lung Inflammation: Molecular Mechanisms, Relevant In Vivo Models, Prognostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 29;23(23):14959. doi: 10.3390/ijms232314959.
3. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, Patel H, Kreuter M. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2021 Jul 7;22(1):197. doi: 10.1186/s12931-021-01791-z.
4. Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res.* 2023 Jun;10(1):e001291. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001291.
5. Ma W, Tang S, Yao P, Zhou T, Niu Q, Liu P, Tang S, Chen Y, Gan L, Cao Y. Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Mar 7;10(1):75. doi: 10.1038/s41392-025-02127-9.
6. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for

- Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291.
7. Ryu JK, Yan Z, Montano M, Sozmen EG, Dixit K, Suryawanshi RK, Matsui Y, Helmy E, et al. Fibrin drives thromboinflammation and neuropathology in COVID-19. *Nature*. 2024 Sep;633(8031):905-913. doi: 10.1038/s41586-024-07873-4.
 8. Hendrickson KW, Peltan ID, Brown SM. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Before and After Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Clin*. 2021 Oct;37(4):703-716. doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.001.
 9. Ziablitsev DS, Kozyk M, Strubchevska K, Dyadyk OO, Ziablitsev SV. Lung Expression of Macrophage Markers CD68 and CD163, Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), and Caspase-3 in COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Apr 6;59(4):714. doi: 10.3390/medicina59040714.
 10. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan;34(1):43-62. doi: 10.1007/s00281-011-0290-8.
 11. Ryu JK, Rafalski VA, Meyer-Franke A, Adams RA, Poda SB, Rios Coronado PE, Pedersen LØ, Menon V, et al. Fibrin-targeting immunotherapy protects against neuroinflammation and neurodegeneration. *Nat Immunol*. 2018 Nov;19(11):1212-1223. doi: 10.1038/s41590-018-0232-x.
 12. Ziablitsev DS. Morphogenesis of lung damage in lipopolysaccharide-induced acute aspiration bronchopneumonia. *MORPHOLOGIA*. 2021;15(4):48-55. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.48-55>.
 13. Ziablitsev DS, Mykhaylovska VV, Kurchenko AI. Dynamics of the content of hypoxia-inducible factor- α (HIF-1 α) and vascular growth factor (VEGF) in lung tissue during the development of hemorrhagic pneumonia with fibrosis. *Medical Science of Ukraine*. 2025;3(21):94-105. Ukrainian. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2025.10>.
 14. Wauthier L, Favresse J, Hardy M, Douxfils J, Le Gal G, Roy PM, van Es N, Ay C, Ten Cate H, Leconte T, Lippi G, Mullier F. D-dimer testing: A narrative review. *Adv Clin Chem*. 2023;114:151-223. doi: 10.1016/bs.acc.2023.02.006.
 15. D-Dimer and High Molecular Weight Fibrin Degradation Products. K Hytest. Available on: <https://hytest.fi/resources/technotes/d-dimer-and-high-molecular-weight-fibrin-degradation-products-technotes>.
 16. Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clin Chem Lab Med*. 2022 Jul 14;61(5):841-850. doi: 10.1515/cclm-2022-0633.
 17. Zarrilli G, Angerilli V, Businello G, Sbaraglia M, Traverso G, Fortarezza F, Rizzo S, De Gaspari M, Basso C, Calabrese F, Dei Tos AP, Fassan M. The Immunopathological and Histological Landscape of COVID-19-Mediated Lung Injury. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 19;22(2):974. doi: 10.3390/ijms22020974.
 18. Mohanty SK, Satapathy A, Naidu MM, Mukhopadhyay S, Sharma S, Barton LM, Stroberg E, Duval EJ, Pradhan D, Tzankov A, Parwani AV. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) - anatomic pathology perspective on current knowledge. *Diagn Pathol*. 2020 Aug 14;15(1):103. doi: 10.1186/s13000-020-01017-8.
 19. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4 Suppl):S213-20. doi: 10.1097/01.CCM.0000057846.21303.AB.
 20. Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra JJ, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan;11(1):17-25. doi: 10.1111/jth.12047.
 21. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020 Oct;25(5):471-478. doi: 10.1177/1358863X20932640.
 22. Kangro K, Wolberg AS, Flick MJ. Fibrinogen, Fibrin, and Fibrin Degradation Products in COVID-19. *Curr Drug Targets*. 2022;23(17):1593-1602. doi: 10.2174/1389450123666220826162900.

DYNAMICS OF FIBRINOGEN AND FIBRIN DEGRADATION PRODUCTS DURING EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY

Ziablitsev D.S.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Pathological changes occurring during acute inflammatory lung injury (AILI) include damage to the alveolar epithelium, capillary endothelium, pulmonary macrophages, and fibroblasts. Fibrinogen and fibrin play a fundamental role in the inflammatory and immune response, the excessive deposition of which underlies hypercoagulability and, over time, the development of fibrosis.

Aim: to determine the dynamics of the content of fibrinogen and fibrin degradation products (FDP) in the lung tissue in AILI using the example of experimental exudative-hemorrhagic pneumonia with fibrosis.

Materials and methods. AILI was modeled in male Wistar rats weighing 190-220 g (n=47) by introducing a foreign body and a lipopolysaccharide solution into the trachea. Animals were removed from the experiment on days 1, 3, 5, 7, 14 and 21 of observation. The content of fibrinogen and FDP in tissue lysates was determined by immunoblotting. Statistical analysis was performed using Statistica 10 software (StatSoft, Inc., USA).

Results. In the dynamics of the AILI development in the lung tissue, an accumulation of fibrinogen was observed, which was statistically significant on the 1st, 3rd and 14th days. Later, at the stages of proliferation and fibrosis, the fibrinogen content was restored. The lung content of FDP statistically significantly increased compared to the control with a maximum on the 5th day. Spearman's correlation analysis showed the presence of a direct relationship of medium strength between the content of fibrinogen and FDP ($r=0.568$; $p<0.05$), which confirmed the direct relationship between the accumulation of fibrinogen in the lung tissue and the activation of fibrinolysis. Such dynamics corresponded to the course of AILI – in the acute exudative-hemorrhagic phase (1-3 days) there was a rapid accumulation of fibrinogen. This was accompanied by the accumulation of FDP, which reflected the activation of fibrinolysis and had a maximum on the 5th day. From the 7th day, the development of the proliferative stage and fibrosis was accompanied by the restoration of both indicators.

Conclusion. Thus, the study confirmed the important role of fibrinogen and FDP accumulation in the lungs and established its correspondence to the stages of acute lung injury development.

Key words: acute lung injury; Exudative-hemorrhagic pneumonia; Fibrinogen; Fibrin; Fibrin degradation products; Immunoblotting; Lipopolysaccharide.

МОДУЛЯЦІЯ ЦИТОКІНОВОГО КАСКАДУ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА УМОВ КОМБІНОВАНОГО КЛІТИННО-АНТИОКСИДАНТНОГО ЛІКУВАННЯ

¹Хомут Ю.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-6338-4488>

¹Савицький І.В. <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

²Остапець М.О. <https://orcid.org/0000-0002-6900-5833>

¹ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна

²ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна

prof_s.i.v@ukr.net

Актуальність. Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) залишаються однією з провідних причин смертності та стійкої інвалідизації. Сучасна терапія не забезпечує достатнього контролю нейрозапалення, що обумовлює необхідність пошуку ефективних методів корекції. Перспективним напрямом є застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) у комбінації з антиоксидантами, зокрема ресвератролом, який потенціює нейропротекторні властивості МСК.

Ціль: дослідити динаміку змін концентрацій цитокінів у гострий та ранній відновний періоди експериментального ГПМК за умов застосування МСК та їх комбінації з ресвератролом.

Матеріали та методи. Модель фокальної ішемії головного мозку відтворювали за методикою E.Z. Longa et al. (1989). У сироватці крові визначали рівні про- (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10, ТФР- β 1) інтерлейкінів, а також β -ендорфіну методом імуноферментного аналізу. Тварин розподілено на три групи: без корекції, МСК, комбінована МСК + ресвератрол. Корекцію проводили однократно на добу.

Результати. Монотерапія МСК зумовлювала помірне зниження про- та частково протизапальних цитокінів у гострий і ранній відновний періоди. Застосування комбінованої терапії призводило до статистично значущого та більш вираженого зниження рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ТФР- β 1 і β -ендорфіну, що свідчило про погашення гіперактивації цитокінового каскаду та нормалізацію імунного мікрооточення.

Висновки. Комбінована корекція МСК і ресвератролом забезпечує суттєво ефективніше зниження нейрозапальної відповіді, ніж монокорекція. Отримані дані підтвердили потенціал поєднаного клітинно-антиоксидантного підходу для обмеження вторинного ішемічного ушкодження та створення сприятливих умов для нейрорепарації.

Ключові слова: гострі порушення мозкового кровообігу, цитокіни, патогенетична корекція, мезенхімальні стовбурові клітини, антиоксиданти.

Актуальність. Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) (зокрема, ішемічний інсульт – II) є однією з провідних причин інвалідизації та смертності у світі [1]. Одним із ключових компонентів ГПМК є запальна відповідь, у формуванні якої важливу роль відіграють цитокіни – низькомолекулярні білкові медіатори міжклітинної комунікації, що регулюють активацію, проліферацію та апоптоз клітин нервової тканини, ендотелію та імунної системи [1, 2]. У відповідь на ішемічне ушкодження мозкової тканини відбувається активація мікроглії, астроцитів та інфільтрація периферичних імунних клітин, що супроводжується вивільненням прозапальних цитокінів (інтерлейкінів – ІЛ) (ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α , IFN- γ), які підсилюють каскад нейрозапалення, ушкодження гематоенцефалічного бар'єра та апоптоз нейронів. Водночас протизапальні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-10, TGF- β) сприяють обмеженню запальної реакції, репарації тканин і нейрогенерации [3]. Вивчення динаміки зміни рівнів цитокінів у різні фази (на 1-у та 14-у добу) ГПМК має важливе діагностичне та прогностичне значення. Крім цього, незважаючи на значний прогрес у вивченні механізмів розвитку даного стану, ефективних засобів, здатних комплексно впливати на ключові патогенетичні ланки, наразі бракує. У цьому контексті перспективним напрямом є застосування мезенхімальних стовбурових клітин, які володіють вираженими нейротрофічними, ангіпротекторними та імуномодулювальними властивостями, а також антиоксидантів природного походження, зокрема ресвератролу, що здатен нейтралізувати вільнорадикальні процеси та стабілізувати судинний ендотелій [4].

Ціль: вивчення динаміки зміни рівнів цитокінів у різні терміни спостереження (гострий та ранній відновний періоди) за умов застосування комбінованої корекції мезенхімальними клітинами та ресвератролом

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне ГПМК відтворювали за

допомогою моделі ендovasкулярної оклюзії середньої мозкової артерії (фокальна ішемія) за E.Z. Longa et al. [5]. Для оцінки наявності та активності системної імунозапальної реакції у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використання тест-систем визначали рівень про- та протизапальних цитокінів – ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-10, TFP- β , ФНП- α , β -ендорфіну (Labsystems iEMS, Фінляндія). Запропонована нами корекція включала введення: МСК, які володіють паракриною дією, проявляють протизапальний ефект та стимулюють ангіогенез та нейрогенез; ресвератролу (дозою 50 мг/кг внутрішньоочеревинно) – теж підвищує життєздатність МСК і потенціює їх нейропротекторну дію [4]. З цією метою на етапі вивчення запропонованої корекції всіх експериментальних тварин було розподілено на 2 групи: 1 група (n=12) – тварини, які отримували монокорекцію МСК однократно на добу; 2 група (n=12) – тварини, яким проводили комбіновану корекцію МСК та ресвератролу однократно на добу.

МСК були отримані в біотехнологічній лабораторії EmProCell (Mumbai, India) відповідно до міжнародних норм і вимог GMP. Після розморожування МСК нарощували за загальноприйнятою методикою.

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до вимог GLP, рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України, Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001 р.), Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV зі змінами “Про захист тварин від жорстокого поводження”, ухвали І Національного конгресу з біоетики (Київ, 2007 р.), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [6]. Акт про відповідність проведених досліджень нормам біоетики Комісії з етичних питань та біоетики Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту (Одеса, Україна) № 16/15 від 25.11.2025 р.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп

визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження змін про- та протизапальних ІЛ у гострий період ГПМК при використанні МСК (група 1) дозволило встановити наступні зміни (табл. 1): концентрація ІЛ-1 β знижувалася в 1,2 рази ($p < 0,05$), ІЛ-6 – також в 1,2 рази ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,3 рази ($p < 0,05$), ТФР-1 β – в 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами. При застосуванні комбінованої корекції рівень ІЛ-1 β достовірно знижувався в 1,6 разів ($p < 0,05$), ІЛ-6 – 1,7 разів ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,4 рази ($p < 0,05$), β -ендорфіну – в 1,3 рази ($p < 0,05$), ТФР-1 β – в 1,7 разів ($p < 0,05$) порівняно з щурами, які не отримували корекцію. Також спостерігалось зниження рівня ІЛ-4 в 1,8 разів ($p < 0,05$) відповідно.

У ранній відновний період ГПМК застосування лише МСК (експериментальна група 1) призводило до достовірно зниження рівня ІЛ-1 β в 1,2 рази ($p < 0,05$), ІЛ-6 – в 2,1 рази ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,7 разів ($p < 0,05$), β -ендорфіну – в 1,6 разів ($p < 0,05$), ТФР-1 β – в 1,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з нелікованою групою тварин (табл. 2). Вірогідних змін концентрації ІЛ-4 та ІЛ-10 не виявлено.

У тварин, які отримували комбіновану корекцію, концентрація ІЛ-1 β достовірно знижувалася в 1,6 разів ($p < 0,05$) порівняно з нелікованою групою та в 1,4 рази ($p < 0,05$) відносно щурів, яким проводили монокорекцію; рівень ІЛ-6 також достовірно знижувався в 2,8 разів ($p < 0,05$) та в 1,4 рази ($p < 0,05$); β -ендорфіну – в 2,4 рази ($p < 0,05$) та в 1,5 разів ($p < 0,05$) відповідно.

Рівень ФНП- α достовірно знижувався в 2,1 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин без корекції; ТФР-1 β – в 1,4 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Аналіз змін цитокинового профілю як у гострий, так і ранній відновний період ГПМК показав, що застосування МСК та їх комбінації з антиоксидантом ресвератролом супроводжується достовірним зниженням

як про-, так і протизапальних інтерлейкінів, що вказує на нормалізацію нейроімунного балансу та зменшення запальної реакції у мозковій тканині.

У групі тварин, які отримували лише монокорекцію МСК, встановлено помірне зниження рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α та ТФР- β 1. Це можна розглядати як властивість імуномодуючих властивостей стовбурових клітин, які, згідно з літературними даними, здатні зменшувати секрецію прозапальних цитокінів і стимулювати вивільнення протизапальних факторів. Отже, монокорекція МСК сприяє послабленню системної та локальної нейрозапальної відповіді, яка відіграє ключову роль у формуванні вторинного ішемічного ушкодження.

При комбінованому застосуванні МСК і ресвератролу виявлено більш виражене зниження концентрацій не лише прозапальних медіаторів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ТФР- β 1), але й протизапальних (ІЛ-4, β -ендорфін). Така, на перший погляд, парадоксальна тенденція – одночасне зниження як про-, так і протизапальних цитокінів – має логічне пояснення з позицій фізіологічної імунорегуляції у гострому періоді ішемії [7, 8]. Ресвератрол, володіючи потужними антиоксидантними та протизапальними властивостями, здатен гальмувати активацію транскрипційного фактора NF- κ B, що є центральним регулятором синтезу більшості цитокінів обох напрямів. У результаті цього відбувається загальне «згасання» цитокинового каскаду – тобто не лише пригнічення надлишкової продукції прозапальних медіаторів, а й нормалізація рівнів протизапальних, які на піку запальної відповіді часто підвищуються компенсаторно [9]. Комбінована корекція не викликає імунодепресії, а переводить запальну реакцію у контрольовану, збалансовану фазу, що є сприятливим для відновлення тканини мозку [4].

Зниження рівня β -ендорфіну при комбінованій терапії також може мати подвійне значення: з одного боку, воно відображає зменшення стресорної та

Таблиця 1

Вплив комбінованої терапії на цитокиновий пул щурів зі змодельованою церебральною ішемією в гострий період (M±m)

Показник	Тварини без корекції (n=12)	Групи лікованих тварин	
		1 група (n=12)	2 група (n=12)
ІЛ-1β, пг/мл	465,24±126,6	385,6±95,8*	293,1±85,3*/**
ІЛ-6, пг/мл	7,05±1,95	5,86±1,25*	4,25±1,20*
ФНП-α, пг/мл	17,5±5,3	14,0±4,2*	12,8±3,6*
β-ендорфін, пг/мл	43,4±6,2	37,9±5,1*	32,6±4,0*
ТФР-1β, пг/мл	54,2±4,9	40,3±4,2*	32,6±3,8*/**
ІЛ-4, пг/мл	1,9±0,31	1,4±0,02*	1,05±0,02*
ІЛ-10, пг/мл	1,8±0,8	1,6±0,5	1,5±0,3

Примітки: n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;

* – p<0,05 порівняно з нелікованою групою тварин;

** – p<0,05 відносно тварин, які отримували монотерапію МСК

Таблиця 2

Вплив комбінованої терапії на цитокиновий пул щурів зі змодельованою церебральною ішемією в гострий період (M±m)

Показник	Тварини без корекції (n=12)	Групи лікованих тварин	
		1 група (n=12)	2 група (n=12)
ІЛ-1β, пг/мл	405,6±123,45	355,4±87,6*	254,2±81,8*/**
ІЛ-6, пг/мл	11,1±2,85	5,35±1,31*	3,95±1,15*/**
ФНП-α, пг/мл	21,6±8,2	12,4±3,6*	10,4±2,6*
β-ендорфін, пг/мл	66,3±5,1	40,8±4,3*	27,4±3,6*/**
ТФР-1β, пг/мл	43,8±3,7	36,9±3,2*	31,2±2,7*
ІЛ-4, пг/мл	1,7±0,25	1,6±0,18	1,9±0,21
ІЛ-10, пг/мл	1,6±0,6	1,8±0,23	2,0±0,31

Примітки: n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;

* – p<0,05 порівняно з нелікованою групою тварин;

** – p<0,05 відносно тварин, які отримували монотерапію МСК

ноцицептивної активації (оскільки β -ендорфін є маркером ендогенної реакції на біль і стрес), з іншого – вказує на м'яке гальмування гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової відповіді, що є проявом стабілізації нейроендокринного статусу [8, 9, 10].

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок, що комбінована дія МСК і ресвератролу в різні періоди ішемічного ураження мозку сприяє нормалізації цитокінового гомеостазу, що проявляється загальним зниженням запального фону, зменшенням системної і нейрозапальної реакції, стабілізацією імунного мікрооточення мозкової тканини та створенням сприятливих умов для подальшої нейрорепарації.

ВИСНОВКИ

1. Активація запальної відповіді при гострому порушенні мозкового кровообігу проявляється різко вираженим підвищенням рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та TNF- α . У першу добу спостерігається максимальне зростання ІЛ-1 β та ІЛ-6, що свідчить про їх роль як ранніх медіаторів запальної реакції. Високі концентрації TNF- α у гострий та підгострий періоди ішемії корелюють з інтенсивністю нейронального ушкодження, оксидативним стресом та активації сигнальних шляхів апоптозу.
2. Поступове підвищення протизапальних цитокінів TGF- β 1, ІЛ-4 та β -ендорфіну у динаміці експерименту вказує на активацію механізмів нейропротекції та обмеження надмірної запальної реакції у відновному періоді. β -ендорфін може відігравати роль у регуляції балансу між про- та протизапальними процесами, знижуючи глутаматну ексайтотоксичність та рівень апоптозу нейронів.
3. Застосування мезенхімальних стовбурових клітин зумовлює зниження рівнів основних прозапальних цитокінів, що свідчить про їх імуномодулювальну дію. Комбінована терапія мезенхімальних стовбурових

клітин із ресвератролом забезпечує більш глибоке пригнічення запальної відповіді, проявляючи синергичний ефект за рахунок антиоксидантної та протизапальної активності ресвератролу. Виявлене загальне зниження як про-, так і протизапальних цитокінів свідчить про нормалізацію цитокінового гомеостазу й зменшення нейрозапальної реакції у гострий період ішемії.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021 Nov 16;97(20 Suppl 2):S6-S16. doi: 10.1212/WNL.0000000000012781.
2. Muratova T, Khramtsov D, Stoyanov A, Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Med News*. 2020 Feb;(299):83-86. PMID: 32242851.
3. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 4;21(18):6454. doi: 10.3390/ijms21186454.
4. Shannon GS, Rinendyaputri R, Sunarno S, Malik A. Effects of stem cell therapy on preclinical stroke. *Open Vet J*. 2025 Feb;15(2):601-618. doi: 10.5455/OVJ.2025.v15.i2.9.
5. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989 Jan;20(1):84-91. doi: 10.1161/01.str.20.1.84.
6. Lin Y, Yang F, Shang B, Speich JE, Wan YJY, Hashida H, Braun T, Sadoughi A, Puehler T, Lue TF, Zhang K. Reporting quality of animal research in journals that published the ARRIVE

- 1.0 or ARRIVE 2.0 guidelines: a cross-sectional analysis of 943 studies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2024;14(6):1070–1082. doi:10.21037/cdt-24-413.
7. Yang QQ, Zhou JW. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells. *Glia.* 2019 Jun;67(6):1017-1035. doi: 10.1002/glia.23571.
8. Luo Y, Dong W, Yuan L, Zhu YA, Zhang DD, Ni H, Zhu W. The Role of Thrombo-inflammation in Ischemic Stroke: Focus on the Manipulation and Clinical Application. *Mol Neurobiol.* 2025 Feb;62(2):2362-2375. doi: 10.1007/s12035-024-04397-w.
9. Sharma D, Spring KJ, Bhaskar SMM. Neutrophil-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke: Immunopathology, management, and prognosis. *Acta Neurol Scand.* 2021 Nov;144(5):486-499. doi: 10.1111/ane.13493.
10. Przykaza Ł. Understanding the Connection Between Common Stroke Comorbidities, Their Associated Inflammation, and the Course of the Cerebral Ischemia/Reperfusion Cascade. *Front Immunol.* 2021 Nov 15;12:782569. doi: 10.3389/fimmu.2021.782569.

MODULATION OF THE CYTOKINE CASCADE IN ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA UNDER CONDITIONS OF COMBINED CELLULAR-ANTIOXIDANT THERAPY

¹Khomut Yu. Yu., ¹Savytskyi I. V., ²Ostapets M. O.

*¹Private Higher Educational Institution "International Academy of Ecology and Medicine",
Kyiv, Ukraine*

*²Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University",
Kyiv, Ukraine*

Background. Acute cerebrovascular accidents remain one of the leading causes of mortality and long-term disability. Current therapeutic approaches do not provide sufficient control of neuroinflammation, which necessitates the search for effective corrective strategies. A promising direction involves the use of mesenchymal stem cells (MSCs) in combination with antioxidants, particularly resveratrol, which potentiates the neuroprotective properties of MSCs.

Aim: to investigate the dynamics of cytokine concentration changes during the acute and early recovery periods of experimental ischemic stroke under the influence of MSCs and their combination with resveratrol.

Materials and methods. A model of focal cerebral ischemia was reproduced according to the E.Z. Longa et al. method (1989). Serum levels of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10, TGF- β 1) cytokines, as well as β -endorphin, were determined using ELISA. Animals were divided into three groups: no treatment, MSCs, and combined MSCs + resveratrol therapy. Corrective interventions were administered once daily.

Results. MSC monotherapy produced a moderate decrease in pro- and partially anti-inflammatory cytokines during the acute and early recovery phases. Combined therapy resulted in a statistically significant and more pronounced reduction in IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β 1, and β -endorphin levels, indicating suppression of cytokine cascade hyperactivation and normalization of the immune microenvironment.

Conclusion. Combined treatment with MSCs and resveratrol provides substantially greater attenuation of the neuroinflammatory response compared with monotherapy. The findings support the potential of a combined cell-based and antioxidant approach for limiting secondary ischemic damage and creating favorable conditions for neurorepair.

Key words: acute cerebrovascular accidents, cytokines, pathogenetic correction, mesenchymal stem cells, antioxidants.

АНАЛІЗ *in silico* ПОЛІФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ АНКСІОЛІТИЧНИХ КАНДИДАТІВ НА ОСНОВІ 2,3-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ ТА β -КАРБОЛІНУ

Зяблицев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-372>

Євстіфеев Д.І. <https://orcid.org/0009-0002-4166-6397>

Ліходієвський В.В. <https://orcid.org/0000-0002-7596-1207>

Александренко Н.А. <https://orcid.org/0009-0006-0766-7141>

Федько К.О. <https://orcid.org/0009-0008-2056-9399>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

zsv1965@gmail.com

Актуальність. Пошук анксиолітиків з покращеним профілем безпеки є ключовим завданням сучасної нейропсихофармакології. Перспективними кандидатами є похідні 2,3-бензодіазепіну (MPTD-01, BS34-20) та β -карболіну (Карбацетам), які в доклінічних дослідженнях продемонстрували анксиолітичну активність за відсутності побічних ефектів, властивих класичним 1,4-бензодіазепінам.

Ціль: визначити та порівняти поліфармакологічні профілі структурно відмінних анксиолітичних кандидатів MPTD-01, BS34-20 та Карбацетаму для з'ясування молекулярних механізмів їхньої дії за допомогою методів *in silico*.

Матеріали та методи. За допомогою методу молекулярного докінгу (AutoDock Vina, UCSF ChimeraX) було проаналізовано взаємодію сполук з панеллю ключових мішеней центральної нервової системи, що включала ГАМК-ергічні (ГАМК^A, ГАМК^B, TSPO), глутаматергічні (AMPA), нейропептидні рецептори та іонні канали (Nav1.2). Проводили також ADMET-профілювання для оцінки фармакокінетичних властивостей сполук.

Результати. Карбацетам продемонстрував потужний мультитаргетний профіль з високою прогнозованою афінністю до ГАМК^A (-10,513 ккал/моль), іонного каналу Nav1.2 (-9,420 ккал/моль) та транслокаторного протеїну TSPO (-9,053 ккал/моль), а також значну взаємодію з ГАМК^B- та AMPA-рецепторами. Натомість похідні 2,3-бензодіазепіну (BS34-20 та MPTD-01) виявили більш сфокусовану дію, що полягала у збалансованій модуляції ГАМК^A- (енергія зв'язування до -8,379 ккал/моль для BS34-20) та AMPA-рецепторів. Для всіх сполук спрогнозовано сприятливий профіль безпеки та здатність долати гематоенцефалічний бар'єр.

Висновки. Отримані дані свідчать, що сприятливий терапевтичний профіль досліджених сполук зумовлений не селективністю до однієї мішені, а збалансованою взаємодією з кількома сигнальними шляхами. Розуміння цих поліфармакологічних профілів створювало підґрунтя для подальшої експериментальної валідації та раціонального дизайну безпечніших нейротерапевтичних засобів.

Ключові слова (MeSH): анксиолітики; 2,3-бензодіазепіни; β -карболіни; молекулярний докінг; *in silico* фармакологія; поліфармакологія; рецептори ГАМК-A; рецептори ГАМК-B; рецептори AMPA; орексини; іонний канал Nav1.2.

Актуальність. Тривожні розлади є одними з найпоширеніших психічних розладів у світі, створюючи значний тягар для систем охорони здоров'я, економіки та якості життя мільйонів людей [1]. Згідно з даними GBD 2021, тривожні розлади посідають шосте місце серед причин років, прожитих з інвалідністю (YLDs), що становить 42,5 мільйона YLDs у всьому світі [2]. Фармакотерапія цих станів тривалий час залишається полем компромісних рішень між терапевтичною ефективністю та ризиком небажаних реакцій. Класичні 1,4-бензодіазепіни (1,4-BZD), зокрема діазепам, десятиліттями становили основу анксиолітичної терапії завдяки потужній та швидкій дії, що опосередковується позитивною алостеричною модуляцією ГАМК^A-рецепторів [3]. Водночас клінічна цінність цієї групи препаратів суттєво обмежується низкою дозозалежних побічних ефектів, серед яких седатія, когнітивні порушення, амнезія, а також високий потенціал розвитку толерантності, залежності та зловживання [4]. Це зумовлює нагальну потребу в розробці нових лікарських засобів, які б дозволили розмежувати бажаний анксиолітичний ефект та значний спектр побічних явищ задля безпечнішого довгострокового лікування розладів ЦНС.

Сучасна стратегія пошуку нейротерапевтичних засобів наступного покоління дедалі більше відходить від парадигми «одна мішень — один ліганд» на користь концепції поліфармакології. Цей підхід передбачає здатність сполуки взаємодіяти з кількома біологічними мішенями та може зумовлювати вищу ефективність та сприятливіший профіль безпеки [5]. Такий принцип є особливо актуальним для складних розладів ЦНС [6], патогенез яких ґрунтується на дисрегуляції розгалужених сигнальних каскадів. У цьому контексті ключову роль відіграють так звані «привілейовані» молекулярні структури (*privileged scaffolds*), здатні взаємодіяти з кількома типами рецепторів.

До таких структур належать 2,3-бензодіазепіни (2,3-BZD), що за своєю будовою відрізняються від

класичних 1,4-BZD. Історично 2,3-BZD, прототипним представником яких є GYKI 52466, створювалися як неконкурентні антагоністи АМРА-рецепторів, що наділяє їх нейропротекторними та протисудомними властивостями, відмінними від прямої модуляції ГАМК-ергічної системи [7]. Проте новітні дані свідчать про їхню складнішу фармакологію і дозволяють припустити, що анксиолітична дія може бути наслідком взаємодії з ширшим колом мішеней у ЦНС.

Іншим перспективним класом сполук є похідні β -карболіну. Ця універсальна гетероциклічна основа стала підґрунтям для створення лігандів до багатьох мішеней ЦНС, включно з бензодіазепіновим сайтом ГАМК^A-рецептора. Важливо, що окремі похідні β -карболінів продемонстрували потужну ноотропну та нейропротекторну активність. Це робить їх надзвичайно привабливою основою для розробки засобів, здатних не лише усувати тривогу, але й корегувати супутній когнітивний дефіцит, ключовий недолік класичних анксиолітиків [8].

Дане дослідження присвячене порівняльному аналізу трьох нових сполук, синтезованих у відділі хімії гетероциклічних сполук Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (керівник — д.хім.н. Богза С.Л.). Досліджувані сполуки належать до різних хімічних класів: МРТD-01 (4-(4'-метоксифеніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2,3-бензодіазепін-1-он) та BS34-20 (6-(4-метоксифеніл)-7H-[1,2,4]тріазоло [3,4-a].[2,3]бензодіазепін) є похідними 2,3-BZD, тоді як Карбацетам (2,2,6-триметил-4,7-дигідро-3H-індоло [2,3-c].хінолін-1-он) є похідним β -карболіну.

Результати доклінічних досліджень свідчать, що всі три сполуки виявляють анксиолітичну активність, не спричиняючи при цьому виражених седативних, міорелаксантних та амнестичних ефектів, що є характерними для класичних бензодіазепінів [9, 10]. Окрім того, Карбацетам продемонстрував ноотропні властивості, що суттєво вирізняє його спектр активності на тлі типових анксиолітиків.

Це ставить ключове наукове питання –

яким чином настільки структурно відмінні молекули реалізують подібний сприятливий терапевтичний профіль. Ми висунули гіпотезу, що їхня ефективність та безпека зумовлені не селективним зв'язуванням з єдиною мішенню, а унікальним поліфармакологічним профілем, збалансованою взаємодією з мережею білків-мішеней у ЦНС. Така дія дозволяє відновити нейрональний баланс і досягти терапевтичного ефекту, водночас мінімізуючи побічні реакції.

Ціль: визначити та порівняти поліфармакологічні профілі структурно відмінних анксиолітичних кандидатів MPTD-01, BS34-20 та Карбацетаму для з'ясування молекулярних механізмів їхньої дії за допомогою методів *in silico*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Підготовка структур лігандів та білків-мішеней

Тривимірні моделі досліджуваних сполук (MPTD-01, BS34-20, Карбацетам) та референтних лігандів (діазепам, алпразолам, баклофен, перампанель та інші) були згенеровані з їхніх канонічних рядків SMILES. Наступним етапом проводили енергетичну мінімізацію структур за допомогою силового поля MMFF94. Для сполук, здатних до іонізації, розраховували найбільш імовірний стан протонування за фізіологічного значення рН 7,4, що дозволило використовувати в подальших розрахунках їхні біологічно релевантні форми.

Експериментальні просторові структури білків-мішеней високої роздільної здатності були отримані з банку даних білків (Protein Data Bank, PDB) [11]. Було використано такі структури: ГАМК^A-рецептор (PDB ID: 6HUO, 6HUP), ГАМК^B-рецептор (4MS4), АМРА-рецептор (5L1F), NMDA-рецептор (7EU7), потенціал-залежний натрієвий канал Nav1.2 (6J8E) та орексиновий рецептор 1-го типу (6TOT). Для транслокаторного протеїну (TSPO), історично відомого під назвою "периферичний бензодіазепіновий рецептор", не було доступної експериментальної структури, що відповідала б задачам

дослідження, тож було побудовано модель методом гомологічного моделювання.

Підготовку всіх структур до молекулярного докінгу проводили в програмному середовищі UCSF ChimeraX [12]. Процедура включала видалення кристалізаційних молекул води, іонів та кокрystalізованих лігандів з вихідних PDB-файлів, після чого до структури білка додавали атоми водню та розраховували парціальні заряди.

Прогнозування біологічних мішеней in silico

Для висунення гіпотези щодо поліфармакологічних профілів сполук застосовували комбінований підхід до прогнозування мішеней. Було проведено ліганд-орієнтований пошук за допомогою вебсервера SwissTargetPrediction, що дозволило отримати імовірно ранжований перелік потенційних білків-мішеней [13]. Паралельно здійснювали аналіз спеціалізованих баз даних (ChEMBL, BindingDB) [14, 15] для виявлення експериментально підтверджених мішеней для референтних сполук. Пріоритет для подальшого аналізу надавали тим мішеням, що були ідентифіковані за допомогою обох незалежних методів.

Протокол молекулярного докінгу та його валідація

Розрахунки методом молекулярного докінгу виконували за допомогою програми AutoDock Vina, імplementованої в програмному пакеті UCSF ChimeraX [16]. Для кожної мішені обчислювальну комірку (grid box) кубічної форми розміром 25×25×25 Å, яку центрували на геометричному центрі сайту зв'язування, положення якого визначали за кокрystalізованим лігандом. Для забезпечення ретельного конформаційного пошуку було встановлено високе значення параметра вичерпності (exhaustiveness) – 60. Основною метрикою для оцінки результатів слугувала розрахована енергія зв'язування (ккал/моль).

Валідацію протоколу докінгу для кожної мішені проводили за допомогою процедури редокінгу. Кокрystalізований ліганд вилучали

з активного сайту та повторно здійснювали докінг до нього за розробленим протоколом. Протокол вважали валідним, якщо середньоквадратичне відхилення (RMSD) атомних координат пози ліганду з найкращим значенням енергії від його кристалографічного положення не перевищувало загально-прийнятого критерію в 2,0 Å. У випадках, коли цей критерій не виконувався, додатково аналізували альтернативні пози з близькими значеннями енергії.

Аналіз результатів докінгу та ADMET-профілювання

Візуальний аналіз розрахованих поз лігандів у сайтах зв'язування проводили в UCSF ChimeraX. Ідентифікацію нековалентних взаємодій (водневі зв'язки, гідрофобні контакти, π -стекинг, іонні взаємодії) здійснювали за допомогою вбудованих інструментів програми, що дозволило отримати структурне обґрунтування розрахованих значень енергії зв'язування.

Для оцінки фармакокінетичних властивостей та профілю безпеки сполук було проведено розрахунок комплексу ADMET-параметрів (абсорбція, розподіл, метаболізм, екскреція, токсичність) за допомогою вебсерверів SwissADME [17], ADMET-AI [18] та eToxPred [19]. Аналізували ключові параметри, зокрема проникність через гематоенцефалічний бар'єр, абсорбцію у шлунково-кишковому тракті, відповідність «правилу п'яти» Ліпінські та потенційну взаємодію з ізоферментами системи цитохрому P450.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Валідація протоколу молекулярного докінгу та методологічні аспекти

Для підтвердження прогностичної валідності розробленої обчислювальної моделі було проведено процедуру валідації протоколу докінгу для кожної з білкових мішеней. Валідацію здійснювали шляхом редокінгу: вилучення кокрystalізованого ліганду з активного сайту та його повторного докінгу. Для низки мішеней, зокрема для TSPO та ГАМК^A-рецептора, протокол було успішно валідовано. Поза ліганду з найкращим

енергетичним показником демонструвала середньоквадратичне відхилення (RMSD) від кристалографічного положення менше 2,0 Å.

Водночас для структурно складних, мультисубодиничних систем, таких як ГАМК^A-рецептор, редокінг нативних лігандів (алпразоламу) призводив до отримання високих значень RMSD (> 4 Å). При цьому алгоритм коректно ідентифікував локалізацію сайту зв'язування. Детальний візуальний аналіз показав, що хоча жорсткий каркас лігандів розташовувався правильно, програма систематично не відтворювала точне положення гнучких бічних груп (зокрема, фенільного замісника), що є відомим обмеженням для докінгу в модель жорсткого рецептора.

З огляду на це, протокол було визнано надійним для ідентифікації сайтів зв'язування та порівняльного ранжування афінності сполук у межах однієї серії розрахунків. Відповідно, при подальшому аналізі основну увагу приділяли відносним різницям в енергіях зв'язування між досліджуваними та референтними сполуками, а не абсолютній точності передбачених поз.

Комплексний скринінг методом молекулярного докінгу

Було проведено комплексний скринінг досліджуваних сполук (Карбацетам, BS34-20, MPTD-01) до панелі ключових білків-мішеней ЦНС з метою визначення їхніх поліфармакологічних профілів. Розраховані значення енергії зв'язування для найкращих поз кожної сполуки наведено в таблицях 1 і 2.

Карбацетам демонструє потужний та широкий спектр взаємодій

Аналіз даних, наведених у таблиці 1, свідчив, що Карбацетам є найпотужнішою та фармакологічно найрізноманітнішою сполукою серед досліджуваних. Розрахована афінність до ГАМК^A-рецептора (-10,513 ккал/моль) є винятково високою, зіставною з такою у високопотенційного бензодіазепіну алпразоламу та значно вищою, ніж у діазепаму. При цьому висока афінність сполуки не обмежувалася єдиною мішенню. Карбацетам

Таблиця 1

Розраховані енергії зв'язування (ккал/моль) Карбацетаму та еталонних сполук

Таргет	PDB ID	Сполука	Енергія зв'язування (ккал/моль)
Type-A γ-aminobutyric (GABA A) receptor (α1β3γ2)	6HUO	Carbacetam	-10,513
		Alprazolam (Ref.)	-10,663
		Diazepam (Ref.)	-8,253
Type-B γ-aminobutyric (GABA B) receptor (GBR1, GBR2)	4MS4	Carbacetam	-8,325
		Baclofen (Ref.)	-7,602
Translocator protein (TSPO)	N/A	Carbacetam	-9,053
		Diazepam (Ref.)	-6,804
AMPA-subtype GluA2 receptor	5L1F	Carbacetam	-8,258
		Perampanel (Ref.)	-9,069
The voltage-gated sodium channel Nav1.2	6J8E	Carbacetam	-9,420
		Lamotrigine (Ref.)	-6,841
Orexin-1 Receptor (Site 1)	6TOT	Carbacetam	-8,190
		Lemborexant (Ref.)	-9,615
Orexin-1 Receptor (Site 2)	6TOT	Carbacetam	-8,464
		Lemborexant (Ref.)	-9,646

Таблиця 2

Розраховані енергії зв'язування (ккал/моль) досліджуваних 2,3-BZP та еталонних сполук

Таргет	PDB ID	Сполука	Енергія зв'язування (ккал/моль)
Type-A γ-aminobutyric (GABA A) receptor (α1β3γ2)	6HUO	MPTD-01	-7,235
		BS34-20	-8,379
		Alprazolam (Ref.)	-10,663
		Diazepam (Ref.)	-8,253
Type-B γ-aminobutyric (GABA B) receptor (GBR1, GBR2)	4MS4	MPTD-01	-5,937
		BS34-20	-6,640
		Baclofen (Ref.)	-7,602
Translocator protein (TSPO)	N/A	MPTD-01	-6,722
		BS34-20	-7,065
		Diazepam (Ref.)	-6,804
AMPA-subtype GluA2 receptor	5L1F	MPTD-01	-6,721
		BS34-20	-7,904
		Perampanel (Ref.)	-9,069
The voltage-gated sodium channel Nav1.2	6J8E	MPTD-01	-6,361
		BS34-20	-7,356
		Lamotrigine (Ref.)	-6,841

також прогнозується як потужний ліганд до ГАМК^B-рецептора, перевершуючи за розрахованою енергією зв'язування референтний агоніст баклофен (-8,325 проти -7,602 ккал/моль), та до TSPO, де його афінність значно перевищувала таку у діазепаму (-9,053 проти -6,804 ккал/моль).

Окрім того, Карбацетам продемонстрував високу прогнозовану афінність до ключових іонних каналів. Енергія його зв'язування в порі каналу Nav1.2 (-9,420 ккал/моль) виявилася суттєво нижчою, ніж у відомого блокатора ламотриджину (-6,841 ккал/моль). Подібним чином, Карбацетам показав помітну афінність до обох ідентифікованих сайтів зв'язування орексинового рецептора 1-го типу.

Похідні 2,3-бензодіазепіну виявляють більш сфокусований профіль взаємодії

На відміну від Карбацетаму, похідні 2,3-BZD продемонстрували вужчий, хоча й мультитаргетний, спектр взаємодії (табл. 2). Сполука BS34-20 стабільно виявлялася

більш активним аналогом у парі. Її енергія зв'язування з ГАМК^A-рецептором (-8,379 ккал/моль) була зіставною з такою у діазепаму. Обидві сполуки, BS34-20 та MPTD-01, показали помірну афінність до неконкурентного сайту АМРА-рецептора. Для всіх інших досліджених мішеней (ГАМК^B, TSPO, Nav1.2) розраховані енергії зв'язування були переважно нижчими або порівнянними з відповідними референтними лігандами. Це свідчило про те, що фармакологічний профіль цих сполук зосереджений переважно на модуляції ГАМК^A-та АМРА-рецепторів.

Прогноз фізико-хімічних властивостей та ADMET-профілю

Для комплексної оцінки фармакологічного потенціалу досліджуваних сполук було проведено *in silico* аналіз їхніх фізико-хімічних та фармакокінетичних властивостей (ADMET). Ключові дескриптори, що визначали їхню відповідність критеріям "придатності до ролі ліків" (*drug-likeness*), узагальнено в таблиці 3.

Таблиця 3

Прогнозовані фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості досліджуваних сполук

Параметр	MPTD-01	BS34-20	Carbacetam	Опис
Фізико-хімічні властивості				
Молекулярна маса (г/моль)	268.32	290.33	278.36	
LogP	2.23	2.76	4.18	Коефіцієнт ліпофільності
Порушення правила Ліпінські	0	0	0	Маркер оральної біодоступності
SAscore	0.19	0.21	0.20	Індекс синтетичної доступності
Фармакокінетика				
Абсорбція в ШКТ (НІА)	Висока	Висока	Висока	Ймовірність всмоктування при пероральному прийомі
Проникність через ГЕБ	Так	Так	Так	-
Субстрат Р-глікопротеїну	Ні	Так	Так	Ймовірність активного виведення з клітин
Токсичність				
AMES (мутагенність)	Ні	Ні	Ні	Ризик пошкодження ДНК
Блокада hERG	Ні	Ні	Ні	Ризик кардіотоксичності
Гепатотоксичність (DILI)	Ні	Ні	Ні	Ризик ураження печінки
Tox-score	0.60	0.60	0.51	Загальний індекс токсичності (нижче = краще)

Аналіз показав, що всі три сполуки мають сприятливі фізико-хімічні характеристики, що відповідали критеріям для пероральних препаратів з дією на ЦНС. Критично важливим є те, що для всіх трьох сполук прогнозувалася висока здатність долати гематоенцефалічний бар'єр та високий рівень абсорбції у шлунково-кишковому тракті. Оцінка токсикологічного профілю виявила низькі ризики мутагенності (тест Еймса), кардіотоксичності (блокада hERG-каналів) та гепатотоксичності. Загалом, отримані дані свідчили про сприятливий *in silico* профіль безпеки та фармакокінетики досліджуваних сполук.

ОБГОВОРЕННЯ

Поліфармакологічний профіль Карбацетаму як основа його унікальної дії

Інтегрований аналіз результатів скринінгу методом молекулярного докінгу виявив, що Карбацетам є винятково перспективним терапевтичним кандидатом зі складним та потужним поліфармакологічним профілем, що докорінно відрізняє його від класичних бензодіазепінів. Розрахована афінність сполуки до бензодіазепінового сайту ГАМК-рецептора (-10,513 ккал/моль) є надзвичайно високою, не поступаючись показнику високопотенційного анксиолітика алпразоламу (-10,663 ккал/моль) та значно перевищуючи такий для діазепаму (-8,253 ккал/моль). Це створювало надійне молекулярне підґрунтя для пояснення вираженої анксиолітичної активності, встановленої у доклінічних дослідженнях.

Профіль Карбацетаму також доповнюється потужними взаємодіями з іншими компонентами ГАМК-ергічної системи та поза її межами. Висока афінність до ГАМК^B-рецептора, що перевищує таку для референтного агоніста баклофену, вказувало на ймовірний синергічний механізм гальмування ЦНС та міорелаксації.

Крім того, отримані нами дані свідчили про те, що Карбацетам є потужним модулятором потенціал-залежних йонних каналів Nav1.2, що вважаються ключовими регуляторами нейронної активності [20]. Висока прогнозована афінність сполуки до пори каналу (-9,420

ккал/моль), що перевищує показник відомого блокатора ламотриджину, може становити структурну основу для нейропротекторних ефектів, оскільки такий механізм є спільним для багатьох протисудомних та нейростабілізуючих засобів, що запобігають ексайтотоксичності: блокатори Nav1.2, такі як фенамати, продемонстрували нейропротекторну дію проти глутамат-індукованого пошкодження в клітинних культурах [21], а блокада VGSCs є доведеною стратегією нейропротекції в моделях травми спинного та головного мозку [22].

Потужне зв'язування Карбацетаму з TSPO дає змогу припустити його залученість до регуляції нейрозапалення та нейростероїдогенезу, процесів, що відіграють важливу роль у патогенезі тривожних та афективних розладів. Ключова роль TSPO полягає в транспортуванні холестеролу до мітохондрій, що є швидкістю-лімітуючим етапом для синтезу нейростероїдів, таких як алопрегнанолон [23]. Враховуючи, що ліганди TSPO довели свою ефективність на тваринних моделях тривоги, вплив Карбацетаму на цю мішень може реалізуватися двома синергічними шляхами: здатністю знижувати прозапальні сигнали в ЦНС через модуляцію мікрогліальної активації та стимулювати продукцію ендогенних нейростероїдів, що мають власну анксиолітичну дію [24].

Такий складний фармакологічний профіль дозволяє сформулювати єдину гіпотезу: унікальна терапевтична дія Карбацетаму (потужна анксиолітична активність у поєднанні з ноотропними властивостями та відсутністю седації) є наслідком синергічної взаємодії з кількома протеїнами-мішенями. Ми припускаємо, що потужна модуляція ГАМК^A-рецепторів є основою анксиолітичного ефекту, тоді як одночасний вплив на ГАМК^B-рецептори, TSPO та Nav1.2 забезпечує комплексний нейропротекторний та ноотропний ефект.

При цьому помірна афінність до орексинових рецепторів може нівелювати седацію, характерну для потужних ГАМК-ергічних агоністів. Орексинові нейрони є унікальним інтегративним хабом. Вони отримують та обробляють інформацію з багатьох джерел, включаючи метаболічні сигнали, циркадні

ритми та, що найважливіше, сигнали від лімбічної системи Це дозволяє їм транслювати емоційний та фізіологічний стан організму у відповідний рівень бадьорості та пильності [25]. На відміну від прямого гальмування ЦНС, як у випадку з BZD, антагоністи орексину можуть «нормалізувати» поріг збудження, знижуючи патологічну дизрегуляторну активність системи та фрагментацію сну. Це не просто седація, а більш тонка модуляція стану свідомості, спрямована на усунення одного з ключових симптомів тривоги.

Збалансована модуляція ГАМК^A- та AMPA-рецепторів як стратегія досягнення анкіоселективності

На противагу широкому профілю Карбацетаму, похідні 2,3-бензодіазепіну MPTD-01 та BS34-20 виявляли більш сфокусовану фармакологію. Їхній основний механізм, імовірно, полягав у збалансованій, помірній модуляції як інгібіторного ГАМК^A-рецептора, так і збуджувального AMPA-рецептора. Якщо класичні бензодіазепіни спричиняють неселективне пригнічення ЦНС за рахунок глобального посилення ГАМК-ергічного гальмування, то подвійна дія 2,3-BZD може забезпечувати тоншу регуляцію нейрональної активності. Одночасне пригнічення глутаматергічної передачі (через антагонізм до AMPA-рецепторів) та помірне посилення ГАМК-ергічного гальмування може призводити до більш цілеспрямованого зниження нейрональної гіперзбудливості без розвитку вираженої седації, мнестичних порушень чи міорелаксації. Ця гіпотеза надає переконливе молекулярне обґрунтування «анкіоселективного» ефекту, що спостерігається для цього класу сполук. Наші дані про те, що BS34-20 має вищу афінність до мішеней, ніж MPTD-01, узгоджуються з експериментальними даними, які свідчать про його вищу активність [26].

Методологічні обмеження та перспективи подальших досліджень

Дане дослідження є суто обчислювальним (*in silico*), а отже, формує підґрунтя для

висунення гіпотез, що потребують експериментальної верифікації, а не є остаточним доказом активності. Використаний протокол докінгу в модель жорсткого рецептора, попри його надійність, продемонстрував відомі обмеження в точному відтворенні поз лігандів для структурно складних мішеней. Разом з тим, висока узгодженість результатів порівняльного ранжування афінності для різних конформацій рецепторів (6HUP та 6HUO) суттєво підвищує достовірність основних висновків щодо відносної активності досліджених сполук.

Для подальшого обґрунтування отриманих *in silico* висновків необхідна їхня експериментальна верифікація. Першочерговим завданням є проведення радіолігандного аналізу для кількісного визначення афінності, особливо для нових мішеней, ідентифікованих для Карбацетаму (Nav1.2, ГАМК^B, TSPO, NMDA). Наступним кроком є проведення функціональних тестів (наприклад, метод фіксації потенціалу (*patch-clamp*) для іонних каналів, аналіз зв'язування GTPγS для GPCR) з метою визначення характеру взаємодії (агонізм, антагонізм, алостерична модуляція).

Для підтвердження стабільності розрахованих комплексів «ліганд-рецептор» доцільно провести симуляції молекулярної динаміки (тривалістю ≥ 100 нс) для систем з найвищою афінністю, зокрема для комплексів Карбацетаму з ГАМК^A-рецептором та каналом Nav1.2. Це дозволить детально проаналізувати стабільність поз та розрахувати вільну енергію зв'язування за допомогою методів MM/PBSA або MM/GBSA.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення селективності сполук до різних субодиниць рецепторів (наприклад, $\alpha 1$ - проти $\alpha 2/\alpha 3$ -вмісних ГАМК^A-рецепторів). Відомо, що переважна афінність до $\alpha 2/\alpha 3$ -субодиниць є молекулярною ознакою неседативних анкіолітиків [27] і цю гіпотезу можна ефективно перевірити за допомогою розроблених нами обчислювальних моделей.

Таким чином, дана робота підкреслює

ключовий принцип сучасної розробки лікарських засобів: створення безпечніших та ефективніших нейротерапевтичних препаратів полягає не стільки у досягненні максимальної селективності, скільки в раціональному дизайні мультитаргетних сполук з прецизійно налаштованими фармакологічними профілями. Сформульовані в цьому дослідженні молекулярні гіпотези визначають чіткий напрямок для подальшої експериментальної верифікації, необхідної для трансляції отриманих результатів у практичні клінічні рішення.

ВИСНОВКИ

1. Проведене комплексне дослідження *in silico* дозволило розкрити складні поліфармакологічні механізми дії трьох нових анксиолітичних сполук. Застосування мультитаргетного підходу дало змогу виявити унікальні фармакологічні профілі, що пояснюють їхній терапевтичний потенціал та сприятливі профілі безпеки. Отримані результати формують об'єктивне, засноване на даних підґрунтя для розуміння механізмів дії цих структурно різномірних сполук.
2. Похідне β -карболіну, Карбацетам, ідентифіковано як потужну мультитаргетну сполуку. Розрахунки свідчать, що його висока ефективність, ймовірно, зумовлена синергічною взаємодією з мережею ключових мішеней ЦНС, що включає ГАМК^A-, ГАМК^B- та TSP0-рецептори, а також іонні канали Nav1.2 та NMDA. Такий унікальний мультитаргетний профіль становить молекулярну основу для поєднання анксиолітичних, ноотропних та нейропротекторних властивостей, що є його ключовою механістичною відмінністю від класичних анксиолітиків.
3. Похідні 2,3-бензодіазепіну MPTD-01 та BS34-20 досягають свого «анксиоселективного» профілю, імовірно, завдяки більш сфокусованій, подвійній модуляції ГАМК-ергічної та глутаматергічної систем (ГАМК^A- та AMPA-рецептори відповідно).

Цей збалансований механізм, вірогідно, запобігає глобальному пригніченню ЦНС, характерному для менш селективних препаратів.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження виконано за ініціативою кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

REFERENCES

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50.
2. Gao Y, Zhou W, Wang Q, Zhai Q, Zhou L. Global, regional, and national burden of mental disorders and substance use disorders in older adults from 1990 to 2021: a systematic analysis and future trend prediction study. *Front Psychiatry*. 2025;16.
3. Masiulis S, Desai R, Uchański T, Martin IS, Lavery D, Karia D, et al. GABAA receptor signaling mechanisms revealed by structural pharmacology. *Nature*. 2019;565(7741):454-9.
4. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214-23.
5. Bolognesi ML. A new era for multi-target drug discovery? *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(3):273-5.
6. Ramsay RR, Popovic-Nikolic MR, Nikolic K, Uliassi E, Bolognesi ML. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex neurological disorders. *Front Neurosci*. 2018;12:269.

7. Donevan SD, Rogawski MA. GYKI 52466, a 2,3-benzodiazepine, is a highly selective, non-competitive antagonist of AMPA/kainate receptor responses. *Neuron*. 1993;10(1):51-9.
8. Aricioglu F, Akkaya C, Al-Salami M, Dastan D, Ozek G, Ozek T. Nootropic and neuroprotective effects of β -carboline alkaloids. *Turk J Pharm Sci*. 2019;16(3):362-9.
9. Bogza SL, Kiselev VV, Tkach VI, Vlasenko SI. New 2,3-benzodiazepine derivative: synthesis, activity on central nervous system, and toxicity study in mice. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):814.
10. Kudryavtsev DS, Solovyov AY, Zhuravel IO, Bogza SL. Screening of anxiolytic properties and analysis of structure-activity relationship of new derivatives of 6-(4-methoxy)-7H- [1,2,4]-triazolo [3,4-a]. [2,3]. benzodiazepine. *Res Results Pharmacol*. 2021;7(3):11-22.
11. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):235-42.
12. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF ChimeraX: structure visualization for researchers, educators, and developers. *Protein Sci*. 2021;30(1):70-82.
13. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(W1):W357-64.
14. Mendez D, Gaulton A, Bento AP, Chambers J, De Veij M, Félix E, et al. ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D930-40.
15. Gilson MK, Liu T, Baitaluk M, Nicola G, Hwang L, Chong J. BindingDB in 2015: A public database for medicinal chemistry, computational chemistry and systems pharmacology. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D1045-53.
16. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*. 2010;31(2):455-61.
17. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web server to support rational medicinal chemistry. *Sci Rep*. 2017;7(1):42717.
18. Swanson K, Walther P, Leitz J, Bosc N, Le M, Pérez-Nuño VI, et al. ADMET-AI: a machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries. *Bioinformatics*. 2024;40(7):btae416.
19. Pu L, Naderi M, Liu T, Wu HC, Zhang E, Liu T, et al. eToxPred: a machine learning-based approach to estimate the toxicity of drug candidates. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):2.
20. Zhang J, Chen X, Eaton M, Wu J, Ma Z, Lai S, et al. Severe deficiency of the voltage-gated sodium channel NaV1.2 elevates neuronal excitability in adult mice. *Cell Rep*. 2021;36(5):109495.
21. Sun JF, Zhao MY, Xu YJ, Su Y, Kong XH, Wang ZY. Fenamates inhibit human sodium channel Nav1.2 and protect glutamate-induced injury in SH-SY5Y cells. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(8):1405-16.
22. Schwartz G, Fehlings MG. Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg*. 2001;94(2 Suppl):245-56.
23. Lee Y, Park Y, Nam H, Lee JW, Yu SW. Translocator protein (TSPO): the new story of the old protein in neuroinflammation. *BMB Rep*. 2020;53(1):20-7.
24. Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, Baghai TC, Fantl W, F-G, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(12):971-88.
25. Selleri S, Bruni F, Costagli C, Costanzo A, Guerrini G, Ciciani G, et al. The orexin system: a new therapeutic target for neuropsychiatric disorders. *Front Pharmacol*. 2014;5:16.
26. Shemet YaA, Ziablitsev SV, Likhodiievskiy VV, Korsak AV, Sychov OO, Chukhrai SM. The effect of gaba-benzodiazepine receptor complex modulators (MPTD-01 and BS 34-20) on the cerebral cortex after experimental brain injury. *Med Sci Ukr*. 2024;20(1):75-9.
27. Rudolph U, Möhler H. GABAA receptor subtypes: therapeutic potential in anxiety, depression, and cognitive disorders. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):18-41.

ANALYSIS *in silico* OF POLYPHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF NEW ANXIOLYTIC CANDIDATES BASED ON 2,3-BENZODIAZEPINE AND β -CARBOLINE

Ziablitsev S.V., Yevstifeev D.I., Likhodievsky V.V., Aleksandrenko N.A., Fedko K.O.

Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Background. The search for anxiolytics with an improved safety profile is a key task of modern neuropsychopharmacology. Promising candidates are 2,3-benzodiazepine derivatives (MPTD-01, BS34-20) and β -carboline (Carbacetam), which in preclinical studies have demonstrated anxiolytic activity in the absence of side effects characteristic of classical 1,4-benzodiazepines.

Aim: to determine and compare the polypharmacological profiles of structurally distinct anxiolytic candidates MPTD-01, BS34-20 and Carbacetam to elucidate the molecular mechanisms of their action using *in silico* methods.

Materials and methods. The interaction of the compounds with a panel of key central nervous system targets, including GABAergic (GABA^A, GABA^B, TSPO), glutamatergic (AMPA), neuropeptide receptors, and ion channels (Nav1.2), was analyzed using molecular docking (AutoDock Vina, UCSF ChimeraX). ADMET profiling was also performed to assess the pharmacokinetic properties of the compounds.

Results. Carbacetam demonstrated a potent multitarget profile with high predicted affinity for GABA^A (-10.513 kcal/mol), the ion channel Nav1.2 (-9.420 kcal/mol), and the translocator protein TSPO (-9.053 kcal/mol), as well as significant interaction with GABA^B and AMPA receptors. In contrast, 2,3-benzodiazepine derivatives (BS34-20 and MPTD-01) showed a more focused effect, consisting in a balanced modulation of GABA^A (binding energy up to -8.379 kcal/mol for BS34-20) and AMPA receptors. A favorable safety profile and the ability to overcome the blood-brain barrier were predicted for all compounds.

Conclusion. The obtained data indicate that the favorable therapeutic profile of the studied compounds is due not to selectivity to a single target, but to a balanced interaction with several signaling pathways. Understanding these polypharmacological profiles created the basis for further experimental validation and rational design of safer neurotherapeutic agents.

Key words: anxiolytics; 2,3-Benzodiazepines; β -Carbolines; Molecular Docking; In Silico Pharmacology; Polypharmacology; GABA-A Receptors; GABA-B Receptors; AMPA Receptors; Orexins; Ion Channel Nav1.2.

ВИВЧЕННЯ ЗАЦІКАВЛЕНOSTІ СТЕЙКХОЛДЕРІВ В УДОСКОНАЛЕННІ ПІДГОТОВКИ КАДРІВ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ГАЛУЗІ

Осадчук Ю.С. <https://orcid.org/0000-0002-1365-4930>
Вежновець Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-1156-8614>
Танасійчук І.С. <https://orcid.org/0000-0003-3046-3578>
Натрус Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-1763-0618>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

doc.osadchuk@gmail.com

Актуальність. Рівень залученості стейкхолдерів до створення освітньої програми (ОП) підготовки фахівців, наповненості навчальних дисциплін, їх реалізації, аналізу ефективності навчання, засвоєння знань здобувачами тощо, дуже низький. Успішність підготовки кадрів для лабораторії може бути суттєво підвищена при реальній участі в освітньому процесі стейкхолдерів та їх зацікавленості у безпосередній підготовці здобувачів освіти.

Ціль: проаналізувати ставлення стейкхолдерів до участі в освітньому процесі та їх зацікавленості у розробці ОП з лабораторної діагностики для розробки шляхів ефективного залучення роботодавців до вдосконалення компетенцій здобувачів.

Матеріали та методи. Соціологічне дослідження було виконано у вигляді анонімного анкетування 106 працівників лабораторій (лікарів-лаборантів та спеціалістів). Анкету розповсюджували серед закладів охорони здоров'я, які визначені і затверджені МОЗ України як бази стажування для лікарів-інтернів. Також будуть залучені співробітники приватних лабораторій, що мають договір про співпрацю у сфері освітніх послуг із закладом освіти.

Результати. Понад 70% учасників дослідження вважають, що підготовленість здобувачів до самостійної роботи визначається не лише якістю освіти, але й впливом наставників. Переважна більшість (90%) погоджується, що залучення співробітників лабораторії до викладання сприяє їхньому професійному розвитку. Майже 80% респондентів вважають участь роботодавців у формуванні та вдосконаленні освітніх програм критично важливою або доцільною. Однак, кожен п'ятий висловлює сумніви до спроможності та реальності такої співпраці. 66,7% стейкхолдерів погоджуються брати участь у педагогічному процесі і 5% хочуть викладати, але третина учасників не планують долучатися. Ключовими перешкодами до ефективної співпраці і розвитку партнерства між лабораторіями та закладами освіти визначено: надмірне робоче навантаження (76,9%), відсутність досвіду співпраці (25,6%), недостатня педагогічна компетентність (20,5%).

Висновки. Для залучення роботодавців до вдосконалення компетенцій здобувачів з лабораторної діагностики необхідно пропонувати: оптимізацію робочого навантаження та створення умов для гнучкого поєднання викладацької та основної діяльності; впровадження програм підвищення педагогічної компетентності та наставництва; стимулювання участі у співпраці через матеріальні та нематеріальні заохочення; розвиток комунікаційних майданчиків між роботодавцями та закладами освіти для узгодження змісту та форм підготовки майбутніх фахівців.

Ключові слова: стейкхолдери, освітній процес, освітня програма, лабораторна діагностика, підготовка кадрів.

Актуальність. Нестача спеціалістів у лабораторній медицині є не лише кадровою проблемою, а комплексним чинником ризику при забезпеченні високої якості діагностики, ефективності клінічних процесів і стабільності медичних систем. Ще до пандемії COVID-19 та повномасштабної війни в Україні лабораторії працювали на межі ресурсних можливостей. Сьогодні ж поєднання демографічних, економічних і безпекових чинників перетворило ситуацію на стан хронічного браку персоналу [1-3].

У глобальному вимірі Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозує дефіцит медичних працівників у межах 10-15 млн осіб до 2030 року. Найгостріші розриви очікуються у країнах із низьким рівнем доходу, проте брак кадрів дедалі відчутніше позначається й на розвинених системах охорони здоров'я через міграцію та конкуренцію за кваліфікованих спеціалістів. Особливо вразливою залишається лабораторна ланка: зростання попиту на діагностичні тести, ускладнення номенклатури досліджень і старіння кадрового ресурсу створюють додатковий тиск на систему [4, 5].

Підготовка кваліфікованих медичних кадрів передбачає поетапний процес, що поєднує засвоєння теоретичних знань, формування практичних умінь і закріплення їх у виробничих умовах. Зараз одним із сучасних викликів для України є тенденція до скорочення часу, відведеного на практичні заняття, що може негативно позначатися на рівні компетентностей майбутніх фахівців. Водночас саме актуальні практичні навички є визначальним чинником становлення професійних компетентностей, оскільки дозволяють переходити від простого знання методик до здатності їх ефективно застосовувати в реальній роботі. В оновленому стандарті другого (магістерського) рівня спеціальності 224 «Технології медичної діагностики та лікування» чітко закріплено важливу частку практичних і клінічних компонентів у структурі ОПП, що спрямовує результати навчання на опанування студентами реальних методів лабораторних досліджень. Найефективніший спосіб зануритися в

лабораторний процес та ознайомитися з усіма етапами — це проходження практики на клінічних базах, де викладач є досвідченим практиком або експертом галузі.

Проте, роль експерта яка є надважливою, потребує підтримки! Як у вигляді спеціальної підготовки наставників, так і через розробку чітких інструментів проведення практичних занять із здобувачами, так і оцінювання отриманих результатів. Ефективними інструментами підвищення актуальності навчального процесу стають угоди з кініками, залучення лікарів-лаборантів як викладачів за сумісництвом та спільне обговорення ОПП [6].

Ціль: проаналізувати ставлення стейкхолдерів до участі в освітньому процесі та їх зацікавленості у розробці ОП з лабораторної діагностики для розробки шляхів ефективного залучення роботодавців до вдосконалення компетенцій здобувачів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було організовано як соціологічне опитування у вигляді анонімного анкетування із подальшим аналізом. Анкета була розроблена і обговорена на спільній зустрічі співробітників кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, яка є базовою у реалізації ОП «Лабораторна діагностика» бакалаврського та магістерського рівней. В результаті було анкетовано 106 респондентів, співробітників практичних лабораторій медичного напрямку (клініко-діагностичного та мікробіологічного). Анкета була розповсюджена серед закладів охорони здоров'я, які визначені і затверджені МОЗ України як бази стажування для лікарів-інтернів. Також були залучені співробітники приватних лабораторій, що мають договір про співпрацю у сфері освітніх послуг із закладами освіти.

Для визначення мінімального розміру вибірки, необхідного для перевірки гіпотези дослідження був проведений апріорний аналіз потужності у програмі G*Power версії 3.1.9.7 (Faul et al., 2007) [8] за параметрами: Odds ra-

tio -2, $\Pr(Y=1 | X=1) = 0.5$, α err prob = 0.05, Power $(1 - \beta$ err prob) = 0.8 χ distribution – Normal. Total sample size = 82. Actual power = 80%.

Результати показали, що необхідний розмір вибірки для досягнення 80% потужності для виявлення середнього ефекту за критерієм значущості $\alpha = 0,05$ становив $N = 82$. Ми анкетували 106 співробітників державних закладів охорони здоров'я та приватних лабораторій, що мають договір про співпрацю у сфері освітніх послуг із закладами освіти, які визначені і затверджені МОЗ України як бази стажування для лікарів-інтернів. Таким чином, отриманий розмір вибірки є адекватним для перевірки гіпотези дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому кроці дослідження було здійснено опитування стейкхолдерів про їхню думку щодо впливу додипломної професійної освіти на рівень готовності молодого спеціаліста самостійно проваджувати професійну діяльність у лабораторії. На запитання: *«Наскільки підготовленість співробітника лабораторії до самостійної діяльності залежить від здобутої професійної освіти?»* 69,2 % зазначили, що підготовленість кадрів визначається не лише якістю отриманої освіти, а й впливом наставників та ступенем їхньої вимогливості. Отримані результати акцентують на вагомій ролі менторської підтримки, ефективних внутрішніх програм навчання та професійного супроводу молодих фахівців у межах закладу охорони здоров'я.

Згідно Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників (Випуск 78 «Охорона здоров'я») [7], трудова функція навчання та оцінювання компетентності персоналу інтегрована в посадові обов'язки значної частини співробітників лабораторій. Так, більшість респондентів (87,2 %) зазначили, що їхні посадові інструкції містять положення щодо проведення навчання та оцінювання професійних навичок персоналу. Разом з тим, реалізація зазначеної функції має обмежений характер. Лише 22,9 % співробітників здійснюють навчання з власної ініціативи

на постійній основі, і ще 5,7% працюють у спеціалізованих підрозділах, які відповідальні за підготовку кадрів. Тоді як переважна більшість (71,4 %) залучається до цього процесу дуже рідко, лише під час стажування нових працівників. Така ситуація свідчить про фрагментарність підходу та потребу у впровадженні системної моделі наставництва і внутрішнього навчання.

Серед 12,8 % респондентів, у посадових інструкціях яких відсутні завдання з навчання та оцінювання компетентності персоналу, основними причинами була вказана несумісність цієї діяльності з основними функціями, надмірне робоче навантаження, а також відсутність мотивації чи схильності до навчальної діяльності.

За нашими даними, більшість лабораторій, в яких працюють 84,6% учасників опитування мають співпрацю з навчальними закладами, виступаючи базами для інтернатури та/або клінічними базами університетів. Отже, умови для співпраці існують, однак для подальшого розвитку цієї взаємодії необхідно зміцнювати партнерські зв'язки та удосконалювати моделі співпраці між медичними закладами та освітніми установами.

Важливим було виявити думку практичних лікарів про користь від менторства та навчальної діяльності. Для цього в анкеті було питання *«Чи згодні Ви із твердженням, що залученість штатного співробітника лабораторії до викладання дисциплін освітньої програми з лабораторної діагностики завжди сприяє підвищенню кваліфікації самого спеціаліста і є запорукою його професійного зростання»* (рис. 1).

Переважає більшість респондентів (89,7 %) повністю або частково погоджується, що залучення співробітників лабораторії до викладання дисциплін сприяє їхньому професійному розвитку, що підтверджує синергію між педагогічною діяльністю та практичною роботою. Лише 5,1 % опитаних дотримуються протилежної думки. Проте думка «Категорично не згоден» не була висловлена.

Постає питання про підходи до впливу

на ОП: створення та удосконалення. Звісно, практичні працівники лабораторії не мають досвіду у цій діяльності, не мають знань щодо нормативної бази та/або методичних рекомендації про створення ОП. Проте, більшість респондентів (79,5 %) вважають участь роботодавців у формуванні та вдосконаленні освітніх програм доцільною або критично важливою (рис. 2).

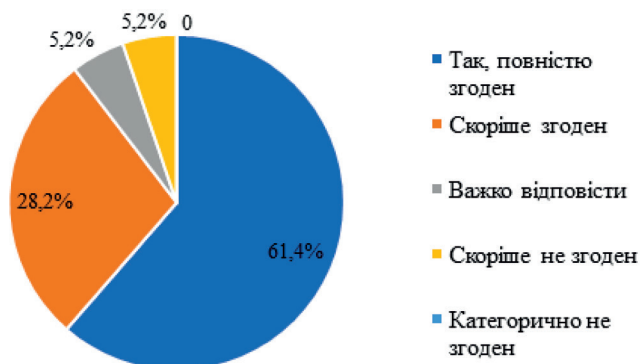


Рис. 1. Результати анкетування на питання «Чи згодні Ви із твердженням, що залученість штатного співробітника лабораторії до викладання дисциплін освітньої програми з лабораторної діагностики завжди сприяє підвищенню кваліфікації самого спеціаліста і є запорукою його професійного зростання»



Рис. 2. Результати анкетування на питання «Чи вважаєте доцільним залучення роботодавців до обговорення компетентностей здобувачів та/або вдосконалення освітніх програм?»

Більш того, не було висловлено судження що створення ОП це виключно функція освітян. Це демонструє усвідомлення

необхідності інтеграції роботодавців у процес підготовки кадрів. Однак, кожен п'ятий опитуваний (20,5%) висловлює сумніви до спроможності та реальності такої співпраці, що може бути пов'язано з організаційними чи адміністративними бар'єрами.

Щодо педагогічної компетентності і реальної готовності практиків до викладання: 30,8 % респондентів зазначили, що активно і регулярно залучені до проведення занять, і 28,2% мають незначний педагогічний досвід. Водночас 41% ніколи не брали участь у навчальному процесі. Ми вважаємо, що це може свідчити про обмежені можливості чи відсутність відповідних пропозицій з боку освітніх закладів.

Самооцінка власних навиків та мотивації до менторства показала (рис. 3), що більшість респондентів мають спроможності до педагогічної майстерності – 53,8% респондентів оцінили свої знання та навички на високому рівні 4-5 балів, 30,8 % – на рівні 3 балів, і лише 15,4 % – на рівні 1-2 балів, що вказує на доволі високий потенціал до співпраці, але й про необхідність додаткового підвищення кваліфікації у методиках викладання.

Готовність респондентів до активної участі у педагогічній діяльності доволі висока: 66,7% респондентів висловили бажання брати участь на регулярній основі, при чому 5% – максимально готові до викладання, але 33,4 % налаштовані обережно або не планують долучатися (рис. 4).

Вивчення перешкод до ефективної співпраці для розвитку партнерства між лабораторіями та закладами освіти показало, що ключовими бар'єрами було визначено надмірне робоче навантаження (76,9 %), відсутність досвіду співпраці (25,6 %) та недостатню професійну компетентність (20,5 %) (рис. 5).

Щодо формату взаємодії практиків з розробниками ОП 35,9 % опитаних не мають чітких уподобань, що створює гнучкі можливості для організації співпраці. А серед тих, хто готовий до співпраці переважають бажачі офлайн-зустрічей та персональних бесід у фокус-групах (15,4 %), також є прихильники вебінарів і он-лайн зустрічей

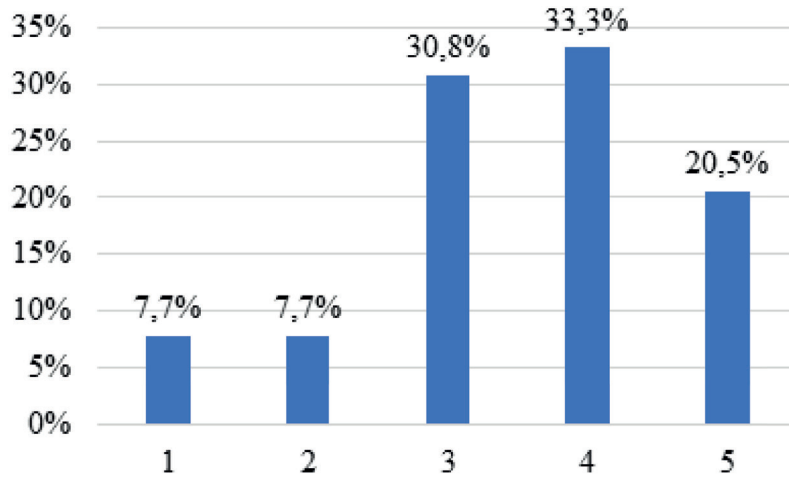


Рис. 3. Результати анкетування на питання: «Як Ви оцінюєте рівень своїх знань та навичок у методах викладання й організації навчального процесу для здобувачів?» (Оцініть за шкалою від 0 – відсутній до 5 – професійний)

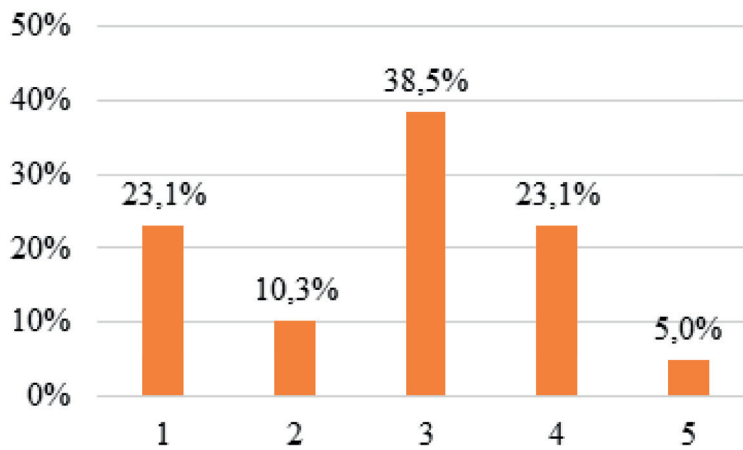


Рис. 4. Результати анкетування на питання «Оцініть своє бажання бути залученим у педагогічний процес одночасно із виконанням основної роботи в лабораторії (Оцініть за шкалою від 0 – не бажаю до 5 – дуже бажаю)»



Рис. 5. Результати анкетування на питання «Що може ускладнити або зробити партнерство із закладами освіти неактуальним для Вас? (можна обрати декілька факторів)»

(20 %) (рис. 6). Водночас 28,2 % загалі не бажають брати участь у таких заходах.



Рис. 6. Результати анкетування на питання «Якщо б ви погодилися співпрацювати із розробниками освітніх програм, або опанувати навички методики викладання дисципліни, у якому форматі для Вас було б це зручно?»

ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження дозволило комплексно оцінити поточний стан залученості професіоналів лабораторної медицини до освітньої діяльності, рівень їх ставлення до підготовки кадрів, освітніх програм, а також виявити чинники, що перешкоджають ефективній взаємодії з закладами вищої освіти у процесі підготовки кадрів.

Абсолютна більшість респондентів, що узяли участь у дослідженні, працює у державних закладах (84,6%), що збігається із статистикою домінування державного сектору у сфері лабораторної медицини. Найчисельнішу категорію складають професіонали з медичною освітою (46,2%), хоча частка професіоналів з немедичною освітою є суттєвою (35,9%), що свідчить про об'єктивну залученість до дослідження обох когорт кадрового складу, який реально представляє штат закладів.

Згідно з отриманими даними, майже 70% учасників дослідження вважають, що підготовленість здобувачів до самостійної роботи визначається не лише якістю освіти, але й впливом наставників. Це підкреслює важливість інтеграції формальної освіти з ефективною системою внутрішнього наставництва.

У посадових інструкціях більшості опитаних передбачено навчання та оцінювання компетентності персоналу. Водночас навіть серед цієї групи більшість професіоналів залучені до навчального процесу лише під час стажування нових працівників. Це свідчить про епізодичний характер виконання даної функції. Основними причинами відсутності таких завдань є висока завантаженість та відсутність мотивації чи схильності до викладацької діяльності. Проте, 80% респондентів повідомили про наявність співпраці з закладами освіти, здебільшого як бази інтернатури або клінічної бази. Це демонструє високий потенціал для розвитку партнерських відносин, однак потребує подальшої структуризації та розширення форм взаємодії.

Як ми вже вказували, у сучасній лабораторній практиці менторство і наставництво має ключове значення в переліку професійних компетенцій лікаря-лаборанта. Професіонал, який активно залучений до освітньої діяльності, стає експертом і водночас провідником знань для здобувачів чи молодих колег. Передача досвіду не обмежується лише відтворенням знань, це динамічний процес, який охоплює впровадження нових технологій, критичне оцінювання й осмислення актуальності методів, формування вміння орієнтуватися і креативно мислити в умовах стрімкого розвитку галузі. Наставництво має подвійну цінність: воно водночас формує компетентності молодих фахівців, але й сприяє професійному зростанню самого ментора. Пояснюючи складні кейси, досвідчений лікар-лаборант поглиблює власне розуміння, структурує знання і розширює когнітивний інструментарій. Такий ефект підкріплюється мультиплікативним принципом: один ментор готує кількох учнів, які у свою чергу стають носіями нових практик і навчають інших. Це формує ефективний механізм поширення компетентності в межах усієї системи охорони здоров'я.

З управлінської точки зору, наставництво є стратегічною інвестицією. Воно скорочує цикл адаптації нових співробітників, зменшує

варіативність виконання процесів, підвищує готовність установи до оцінювання та аудиту, а також зміцнює кадрову стійкість команди. Міжнародні стандарти, зокрема ISO 15189 та рекомендації CLSI і ВООЗ, забезпечують нормативну основу для побудови системи навчання та оцінювання компетентності, перетворюючи наставництво з «гарної практики» на управлінську вимогу. За нашими даними, переважна більшість учасників дослідження (89,7%) визнають, що залучення практиків до педагогічного процесу сприяє їхньому професійному зростанню. Водночас рівень фактичної участі є обмеженим: лише третина активно проводять практичні або семінарські заняття, тоді як більш 40% не мають такого досвіду.

Теоретичний каркас менторства у лабораторній медицині доцільно вибудовувати на трьох взаємодоповнюючих моделях. Перша – когнітивне учнівство (*cognitive apprenticeship*), це педагогічний підхід, який поєднує традиційну модель коли новачок навчається у майстра через спостереження й практику із сучасними уявленнями про навчання мисленню. Тобто створення умов, щоб учні знайомилися із стратегіями мислення, могли їх поступово самостійно застосовувати. Друга – піраміда Міллера, яка дозволяє структурувати оцінювання компетентності від рівня знань до рівня практичного виконання «робіть у реальних умовах» [9]. Третя – модель Беннер/Дрейфуса «від новачка до експерта», що описує довготривалу траєкторію професійного зростання і доводить: без інтенсивного наставництва перехід до експертного рівня є малоімовірним [10]. Отже, менторство виступає не лише педагогічним методом, але й управлінським інструментом, який інтегрує професійні стандарти, регуляторні вимоги та інноваційні підходи до навчання.

Головним чинником, що ускладнює партнерство із закладами освіти, є велике робоче навантаження, про що повідомили майже 80% респондентів. Іншими вагомими бар'єрами є відсутність досвіду конструктивної співпраці та недостатній рівень професійної компетентності для ефективної взаємодії.

Отже, отримані результати свідчать про наявність високого потенціалу кадрового складу для участі у розвитку освітніх програм з лабораторної діагностики, але також вказують на необхідність пошуку шляхів ефективного партнерства між медичними лабораторіями та закладами освіти.

Ефективна інтеграція професіоналів лабораторної медицини в освітній процес потребує комплексного підходу, який передбачає одночасне вдосконалення організаційних умов, формування єдиних стандартів педагогічної підготовки та запровадження мотиваційних механізмів. У якості пропозицій для ефективного залучення роботодавців до вдосконалення компетенцій здобувачів освітньої програми з лабораторної діагностики необхідно пропонувати:

1. оптимізацію робочого навантаження та створення умов для гнучкого поєднання викладацької та основної діяльності;
2. впровадження програм підвищення педагогічної компетентності та наставництва;
3. стимулювання участі у співпраці через матеріальні та нематеріальні заохочення;
4. розвиток комунікаційних майданчиків між роботодавцями та закладами освіти для узгодження змісту та форм підготовки майбутніх фахівців.

Таким чином, результати дослідження дозволили отримати комплексну та різнобічну характеристику проблеми відношення стейкхолдерів до співпраці із освітянами на шляху вдосконалення підготовки медичних кадрів, що створила підґрунтя визначити основні перспективні напрямки поліпшення взаємодії.

ВИСНОВКИ

1. Понад 70% учасників дослідження вважають, що підготовленість здобувачів до самостійної роботи визначається не лише якістю освіти, але й впливом наставників, що підкреслює важливість інтеграції формальної освіти з ефективною системою внутрішнього наставництва.

2. Переважна більшість (90 %) погоджується, що залучення співробітників лабораторії до викладання сприяє їхньому професійному розвитку, що підтверджує синергію між педагогічною діяльністю та практичною роботою.
 3. Майже 80% респондентів вважають участь роботодавців у формуванні та вдосконаленні освітніх програм критично важливою або доцільною. Однак, кожен п'ятий висловлює сумніви до спроможності та реальності такої співпраці.
 4. Готовність до активної участі у педагогічній діяльності виявилася доволі високою: 66,7% – готові регулярно брати участь, а 5% – наголошують на бажанні викладання, але третина учасників налаштовані обережно або не планують долучатися.
 5. Ключовими перешкодами до ефективної співпраці і розвитку партнерства між лабораторіями та закладами освіти визначено: надмірне робоче навантаження (76,9 %), відсутність досвіду співпраці (25,6 %), недостатня педагогічна компетентність (20,5 %).
- 2024;19(4):e0294939. doi:10.1371/journal.pone.0294939.
 3. Singh T, Shah N. Competency-based medical education and the McNamara fallacy: Assessing the important or making the assessed important? *J Postgrad Med.* 2023;69(1):35-40. doi:10.4103/jpgm.jpgm_337_22.
 4. Deaton-Mohney E, Ehrmeyer S, Farnsworth C. AACC Whitepaper on Overcoming Lab Staffing Shortages. Association for Diagnostics & Laboratory Medicine; 2023.
 5. World Health Organization. Results of initial health labour market analysis in Ukraine. WHO/EURO:2024-10458-50230-75692; 2024.
 6. Dornan T, Boshuizen H, King N, Scherpbier A. Experience-based learning: a model linking the processes and outcomes of medical students' workplace learning. *Med Educ.* 2007;41(1):84-91.
 7. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39:175–191. doi:10.3758/BF03193146.
 8. Verkhovna Rada of Ukraine. Закон України: Про затвердження... [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/val17282-02>.
 9. Witheridge A, Ferns G, Scott-Smith W. Revisiting Miller's pyramid in medical education: the gap between traditional assessment and diagnostic reasoning. *Int J Med Educ.* 2019;10:191–192. doi:10.5116/ijme.5d9b.0c37.
 10. Healy C. Self-appropriation in nurse engagement: Facilitating the development of expert nurses using Benner and Lonergan. *Nurs Philos.* 2024;25(3):e12480. doi:10.1111/nup.12480.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автор підтверджують відсутність конфлікту інтересів. Дане дослідження виконане як фрагмент випускної кваліфікаційної роботи Осадчук Ю.С.

Джерела фінансування. Дослідження не отримувало додаткового фінансування.

REFERENCES

1. Robinson AT, Rohde RE. Workforce in the Shadow of Healthcare – An Update on the Survival Status of Laboratory Medicine and Public Health. *Biomed J Sci Tech Res.* 2024;54(5). doi:10.26717/BJSTR.2024.54.008604.
2. Kumar S, Chhabra G, Sehrawat KS, et al. Developing a competency assessment framework for medical laboratory technologists in primary healthcare settings in India. *PLoS One.*

STUDY OF STAKEHOLDER INTEREST IN IMPROVING SPECIALISTS TRAINING FOR THE LABORATORY INDUSTRY

Osadchuk Y.S, Vezhnovets T.A., Tanasiichuk I.S., Natrus L. V.

Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Background. The level of stakeholder involvement in the creation of an educational program (EP) for training specialists, the content of academic disciplines, their implementation, analysis of the effectiveness of training, assimilation of knowledge by applicants, etc. is very low. The success of training personnel for the laboratory can be significantly increased with the real participation of stakeholders in the educational process and their interest in the direct training of applicants.

Aim: analyze stakeholders' attitudes towards participation in the educational process and their interest in development laboratory diagnostics EP to develop ways to effectively involve employers in improving the competencies of applicants.

Materials and methods. The sociological study was conducted in the form of an anonymous questionnaire of 106 laboratory workers (laboratory assistants and specialists). The questionnaire was distributed among healthcare institutions that are identified and approved by the Ministry of Health of Ukraine as internship bases for interns. Employees of private laboratories that have an agreement on cooperation in the field of educational services with an educational institution will also be involved.

Results. More than 70% of the study participants believe that the readiness of applicants for independent work is determined not only by the quality of education, but also by the influence of mentors. The vast majority (90%) agree that involving laboratory employees in teaching contributes to their professional development. Almost 80% of respondents consider the participation of employers in the formation and improvement of educational programs to be critically important or appropriate. However, every fifth one expresses doubts about the ability and reality of such cooperation. 66.7% of stakeholders agree to participate in the pedagogical process and 5% want to teach, but a third of participants do not plan to get involved. The following key obstacles to effective cooperation and the development of partnerships between laboratories and educational institutions were identified: excessive workload (76.9%), lack of cooperation experience (25.6%), and insufficient pedagogical competence (20.5%).

Conclusion. To attract employers to improve the competencies of applicants in laboratory diagnostics, it is necessary to offer: optimization of workload and creation of conditions for a flexible combination of teaching and main activities; implementation of programs to improve pedagogical competence and mentoring; stimulation of participation in cooperation through material and non-material incentives; development of communication platforms between employers and educational institutions to coordinate the content and forms of training of future specialists.

Key words: stakeholders, educational process, educational program, laboratory diagnostics, personnel training.

ПОТОЧНА УСПІШНІСТЬ НАВЧАННЯ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ ЯК ІНДИКАТОР ЯКОСТІ СКЛАДАННЯ КРОК-2

Антоненко А.М. <https://orcid.org/0000-0001-9665-0646>

Борисенко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-0211-607X>

Кондратюк М.В. <https://orcid.org/0000-0001-5500-635>

Слінець А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3821-5448>

Алексійчук В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-1700-6391>

Бардов В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9846-318>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

andrey-b.07@ukr.net

Актуальність. У межах євроінтеграції та глобалізації медичної освіти Україна активно залучає іноземних студентів до навчання у медичних ЗВО, що висуває нові вимоги до якості їхньої підготовки. Стандартизований ліцензійний іспит КРОК-2 відіграє ключову роль у контролі знань з клінічних дисциплін і є важливим етапом для отримання диплома лікаря.

Ціль: аналіз результатів складання іспиту КРОК-2 іноземними студентами та оцінка впливу навчальної дисципліни на успішність.

Матеріали та методи. У 2025 році було проведено кількісний аналіз результатів складання КРОК-2 серед 84 іноземних студентів, зокрема фокусуючись на субтесті «Гігієна, ООЗ». Для аналізу використано методи описової статистики та кореляційний аналіз для виявлення взаємозв'язків між результатами складання субтесту та оцінками з дисципліни «Гігієнічна профілактика захворювань».

Результати. Встановлено, що результати складання субтесту «Гігієна, ООЗ» КРОК-2 іноземними студентами мають середнє значення 75,8 % із відносно вузьким довірчим інтервалом (72,6-79,0%), що свідчить про достатній рівень підготовки. Успішність за поточними заняттями, підсумковим контролем та загальним балом за дисципліну достовірно корелює з результатами субтесту ($r=0,230-0,369$ та $\rho=0,250-0,310$ при $p<0,05$). За допомогою лінійної регресійної моделі підтверджено наявність помірного прогнозного впливу: близько 5,3-13,6% варіації результатів субтесту КРОК-2 пояснюється академічною успішністю з дисципліни.

Висновки. Системний моніторинг поточної успішності може бути надійним прогностичним інструментом для виявлення ризику незадовільного результату КРОК-2 та своєчасного впровадження коригувальних заходів.

Ключові слова: іноземні студенти, підготовка, поточна успішність.

Актуальність. У контексті євроінтеграції та глобалізації медичної освіти Україна продовжує активно залучати іноземних студентів до навчання у закладах вищої медичної освіти [1]. Водночас забезпечення належного рівня підготовки таких студентів стає одним із ключових викликів для системи вищої освіти [2, 3]. Особливу роль у контролі якості навчального процесу відіграють стандартизовані ліцензійні іспити, зокрема КРОК-2, який є обов'язковим етапом для здобуття диплома лікаря [4, 5].

Поточна успішність навчання іноземних студентів у медичних ЗВО України відіграє важливу роль у формуванні якісної підготовки до ліцензійного інтегрованого іспиту КРОК-2. Цей іспит є основним критерієм контролю знань з клінічних дисциплін та служить індикатором освітніх результатів. Дослідження показують, що існує пряма залежність між поточною академічною успішністю (оцінки з модулів, заліків, екзаменів) та результатами складання КРОК-2 [4]. Зокрема, іноземні студенти, які демонструють стабільно високий рівень знань протягом навчання, мають вищі шанси успішно скласти КРОК-2 з першого разу [4, 6]. Також успішність відображає ефективність викладання англійською мовою, адаптацію студентів до навчального середовища та якість навчально-методичного забезпечення [6, 7].

Ціль: аналіз результатів складання іспиту КРОК-2 іноземними студентами, оцінка впливу навчальної дисципліни на успішність, а також виявлення можливих напрямів вдосконалення навчального процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 2025 році проведено кількісний аналіз результатів складання КРОК-2 серед 84 іноземних студентів. Основну увагу зосереджено на результатах складання субтесту «Гігієна, організація та економіка охорони здоров'я (ООЗ)» інтегрованого тестового іспиту «КРОК-2» та балах отриманих під час проходження дисципліни «Гігієнічна профілактика захворювань» (за поточне навчання, кінцевий контроль та сумарно за дисципліну).

Для аналізу використано методи описової статистики (математичне очікування, похибка середнього, 95% довірчий інтервал), а також кореляційний аналіз (Спірмена та Пірсона) з метою виявлення взаємозв'язків між змінними. Задля порівняння результатів субтесту та інших показників між собою – бальну шкалу було перетворено у відсоткову (співвідношення балів до максимально можливих, які можна було отримати: за поточні заняття, підсумковий контроль і сумарно за дисципліну).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів складання інтегрованого тестового іспиту КРОК-2 серед іноземних студентів (n=84) показав, що математичне очікування відсоткової успішності за субтестом «Гігієна, ООЗ» становила 75,8% (95% ДІ: 72,6-79,0). Для поточного оцінювання середнє значення склало 71,1% (95% ДІ: 69,0-73,2), за підсумковий контроль – 71,6% (95% ДІ: 70,0-73,3), а за дисципліну загалом – 71,4% (95% ДІ: 69,8-73,1) (табл. 1, рис. 1.).

Виконаний кореляційний аналіз засвідчив наявність прямих, статистично значущих ($p < 0,05$) асоціацій між результатами субтесту «Гігієна, ООЗ» та показниками поточної навчальної успішності, однак їх інтенсивність варіює в межах слабкої-помірної сили (кореляції Пірсона та Спірмена (r та ρ , відповідно)): з поточним оцінюванням $r=0,230$ ($\rho=0,250$), з підсумковим контролем $r=0,369$ ($\rho=0,279$), із загальним балом за дисципліну $r=0,341$ ($\rho=0,310$). Водночас між внутрішніми компонентами успішності з дисципліни зафіксовано дуже високі кореляції: поточне оцінювання-підсумковий контроль $r=0,602$ ($\rho=0,880$), поточне оцінювання-загальний бал $r=0,875$ ($\rho=0,937$), підсумковий контроль-загальний бал $r=0,914$ ($\rho=0,967$), що може вказувати на узгодженість системи оцінювання.

Найтісніший зв'язок встановлено між результатом субтесту «Гігієна, ООЗ» та загальним показником КРОК-2: $r=0,857$ ($\rho=0,827$), що відповідає дуже сильній асоціації. Кореляції між показниками успішності з

Показники академічної успішності іноземних студентів у 2024/2025 навчальному році

Показник (оцінка за:)	Значення, % (бали)	
	Середнє ± похибка	95 % довірчий інтервал
КРОК-2	77,7±1,8	74,2-81,2
Гігієна, ООЗ	75,8±1,6	72,6-79,0
Загальний бал за дисципліну	71,4±0,8 (141,4±2,1)	69,8-73,1 (137,2-145,7)
Бали за кінцевий контроль	71,6±0,8 (85,7±1,1)	70,0-73,3 (83,6-87,8)
Бали за поточне оцінювання	71,1±1,1 (57,2±0,9)	69,0-73,2 (55,4-59,0)

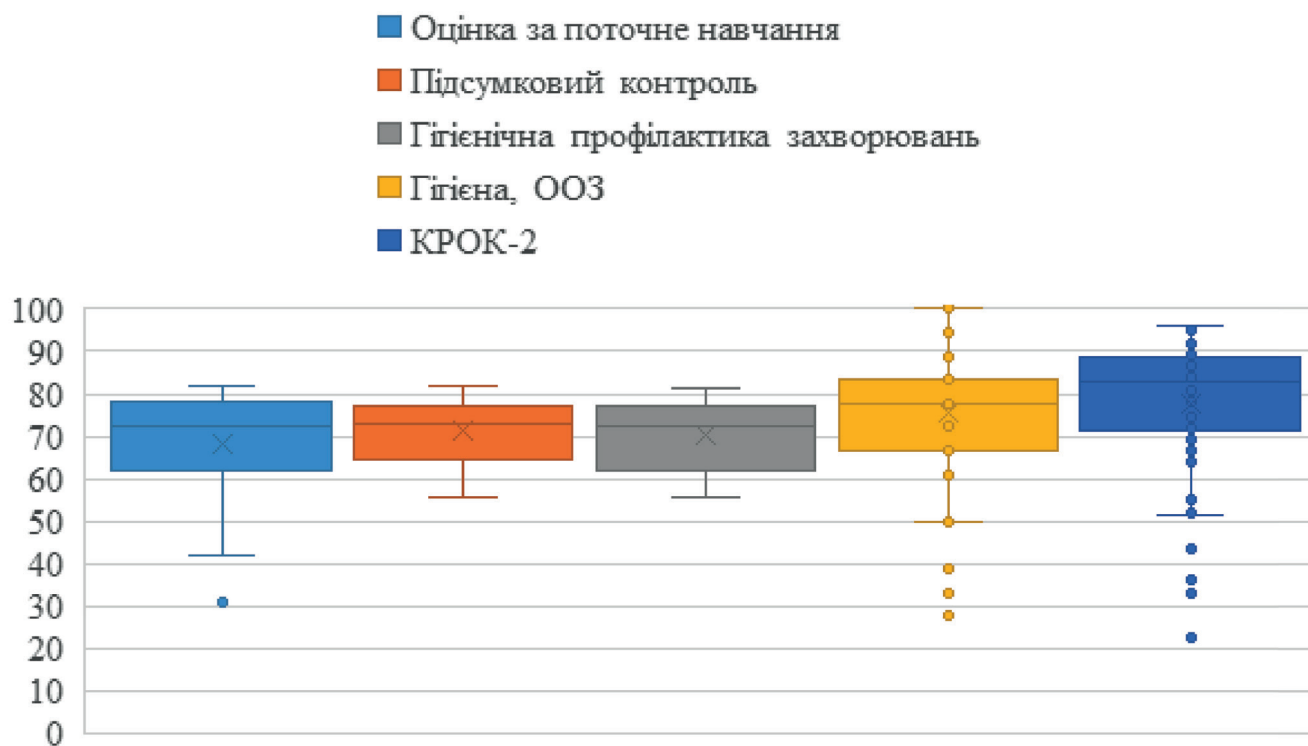


Рис. 1. Результати успішності студентів з дисципліни "Гігієнічна профілактика захворювань", субтесту КРОК-2 "Гігієна, ООЗ" та загального КРОК-2 в 2025 році

дисципліни та загальним результатом КРОК-2 є помірними: для поточного оцінювання $r=0,279$ ($\rho=0,276$), для підсумкового контролю $r=0,395$ ($\rho=0,284$), для загального балу за дисципліну $r=0,382$ ($\rho=0,328$). Сукупно це може свідчити, що поточна та підсумкова успішність достовірно, але лише помірно пов'язані

з результатами субтесту «Гігієна, ООЗ», тоді як сам субтест є тісно корельованим із сумарним підсумком КРОК-2, підтверджуючи його індикаторну цінність щодо підсумкової успішності. Отримані значення підтверджують сталість раніше виявленого зв'язку незалежно від методу кореляційного аналізу (див. рис. 2).

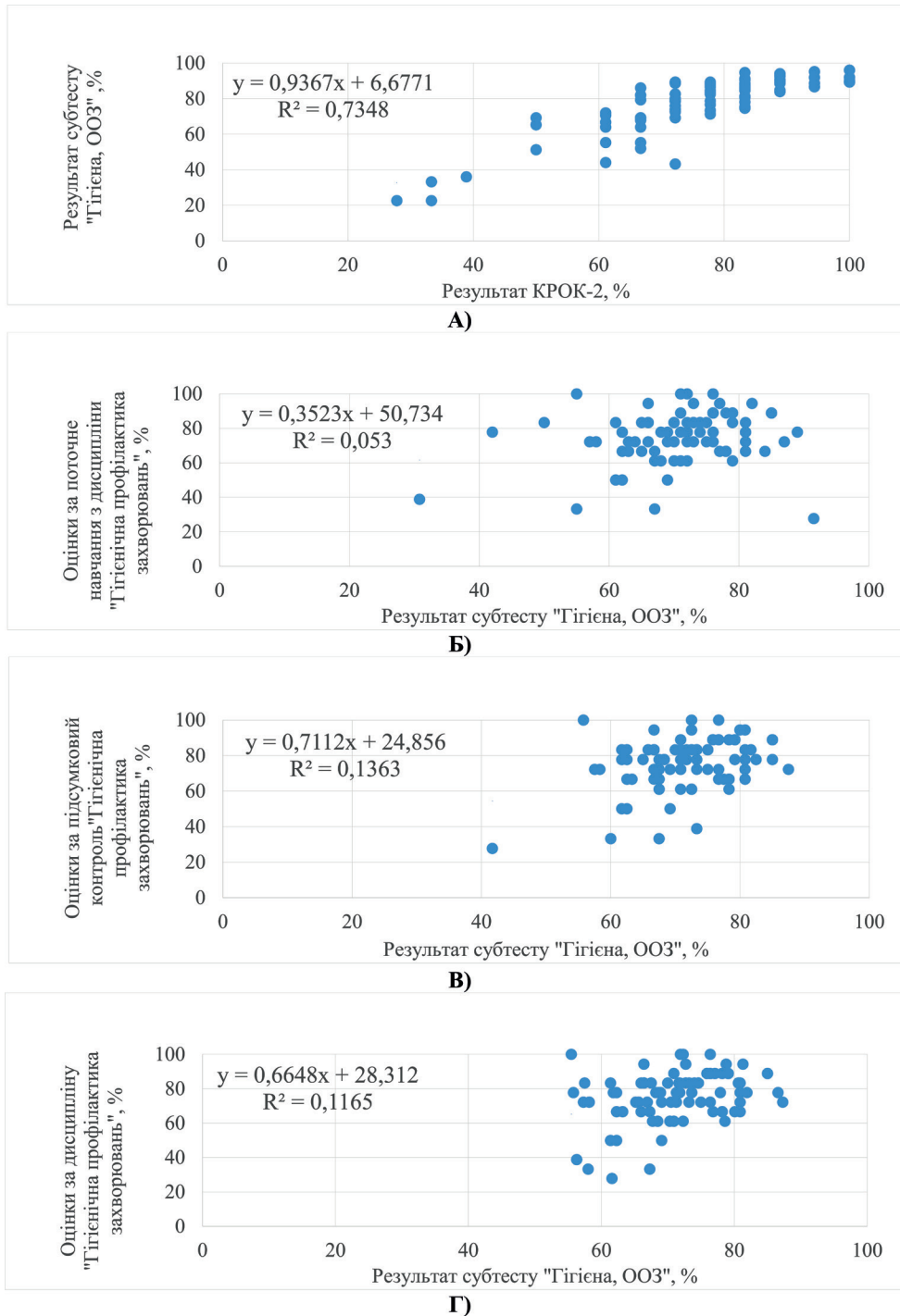


Рис. 2. Залежність а) результатів КРОК-2 від субтесту "Гігієна, ООЗ"; б) субтесту "Гігієна, ООЗ" від оцінок за поточне навчання з дисципліни "Гігієнічна профілактика захворювань"; в) субтесту "Гігієна, ООЗ" від оцінок за підсумковий контроль "Гігієнічна профілактика захворювань"; г) субтесту "Гігієна, ООЗ" від оцінок за дисципліну "Гігієнічна профілактика захворювань"

Для перевірки внеску окремих компонентів навчальної діяльності здійснено побудову трьох однофакторних OLS-моделей для змінної «Гігієна, ООЗ» (1-3):

$$1) \text{ Гігієна, ООЗ} = 50,73 + 0,3523 \times \text{Оцінка за поточне навчання у \%}$$

$$(r=0,230 \text{ при } p=0,035; R^2= 0,053)$$

$$2) \text{ Гігієна, ООЗ} = 24,86 + 0,7112 \times \text{Підсумковий контроль у \%}$$

$$(r=0,369 \text{ при } p<0,001; R^2= 0,136)$$

$$3) \text{ Гігієна, ООЗ} = 28,31 + 0,6648 \times \text{Загальний бал за дисципліну у \%}$$

$$(r=0,341 \text{ при } p=0,001; R^2= 0,116)$$

Коефіцієнти кореляції становили $r=0,230-0,369$, а коефіцієнт детермінації – $R^2=0,053-0,136$ (при $p \leq 0,001-0,035$), що свідчить про пояснення близько 5,3-13,6% варіації результатів субтесту за рахунок показників успішності. Аналіз залишків у всіх випадках підтвердив коректність моделі.

Таким чином, встановлено, що результати підсумкового контролю та загального балу з дисципліни «Гігієнічна профілактика захворювань» помірно, але достовірно корелюють із показниками складання субтесту «Гігієна, ООЗ» іспиту КРОК-2.

Отримані результати узгоджуються з попередніми спостереженнями в освітніх дослідженнях, які засвідчують, що підсумкові показники модульного контролю краще відображають рівень засвоєння компетентностей, безпосередньо пов'язаних із інтегрованими ліцензійними іспитами. На відміну від поточної успішності, що може відображати більш фрагментарні знання або ситуативну активність студента, підсумковий контроль акумулює сукупний ефект навчальної діяльності та підготовки до комплексного оцінювання. Саме тому кореляція між показниками підсумкового контролю і результатами субтесту «Гігієна,

ООЗ» є вищою, ніж із поточними балами, що підтверджує валідність підсумкових форм оцінювання як предикторів результативності КРОК-2.

Разом із тим, відносно низькі коефіцієнти детермінації ($R^2 \leq 0,136$) свідчать про багатофакторну природу академічної успішності. Пояснення менш ніж 15% варіації результатів субтесту внутрішніми показниками дисципліни свідчить про те, що успіх у складанні КРОК-2 значною мірою визначається додатковими (індивідуальними) чинниками – рівнем загальнонаукової підготовки, мовною компетентністю, психологічною адаптованістю до тестового формату, а також здатністю студентів інтегрувати знання з різних навчальних модулів.

Важливим є те, що навіть за помірного рівня кореляції, позитивна динаміка підсумкового контролю та загального балу за дисципліну може виступати прогностичним індикатором результатів субтесту «Гігієна, ООЗ», котрий асоційований із КРОК-2. Це відкриває можливість для викладачів застосовувати моніторинг проміжних результатів навчання як інструмент раннього виявлення студентів групи ризику з низькою ймовірністю успішного складання інтегрованого іспиту.

ВИСНОВКИ

1. Поточна академічна успішність іноземних студентів має статистично значущий, хоча й помірний зв'язок із результатами складання ліцензійного інтегрованого іспиту КРОК-2. Спостерігається кореляція між результатами субтесту «Гігієна, організація та економіка охорони здоров'я» та підсумковим контролем і загальним балом за дисципліну, що свідчить про їх прогностичну цінність щодо підсумкової успішності.
2. Результати моделювання (OLS) підтвердили, що близько 5-14% варіації підсумкових результатів із субтесту «Гігієна, ООЗ» може бути пояснено внутрішніми показниками навчальної діяльності студентів. Найбільш

інформативним предиктором виступає підсумковий контроль, тоді як поточна успішність має обмежений вплив.

3. Отримані дані свідчать про високу внутрішню узгодженість системи оцінювання ($r=0,602-0,914$ та $\rho=0,880-0,967$), що підтверджує ефективність використання єдиної шкали оцінювання як механізму контролю якості навчального процесу.
4. Виявлені залежності підкреслюють необхідність удосконалення освітнього процесу шляхом посилення міждисциплінарних зв'язків, інтеграції елементів практичної підготовки, підвищення рівня мовної компетентності та психологічної готовності студентів до стандартизованого тестування.
5. Позитивна динаміка підсумкової успішності може використовуватись як ранній предиктор успішного складання КРОК-2. Впровадження системи моніторингу проміжних результатів дозволить своєчасно ідентифікувати студентів групи ризику та забезпечити індивідуалізацію навчальної підтримки.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Джерела фінансування. Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала.

REFERENCES

1. Voronenko YV, Shekera OG, Krasnov VV, Horachuk VV. Current issues of the medical training system reform in Ukraine. *Health of Society*. 2020;9(3):113–117. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.9.3.2020.219241>.
2. Mayer A, Yaremko O, Shchudrova T, Korotun O, Dospil K, Hege I. Medical education in times of war: a mixed methods needs analysis at Ukrainian medical schools Mayer et al. *BMC Medical Education*. 2023;23:804. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04768-2>.
3. Blagaia A, Antonenko A, Vavrinevych O, Borysenko A, Kondratiuk M, Bardov V, Tkachenko I. Features of preparation of foreign students for taking objective structured practical (clinical) examinations in a combined learning format. *Medicina Clínica Práctica*. 2024;7(2):100426. <https://doi.org/10.1016/j.mcpsp.2024.100426>
4. Testing Board for Professional Competence Assessment of Higher Education Trainees in Medicine and Pharmacy at the Ministry of Public Health of Ukraine. 2025. URL: <https://www.testcentr.org.ua/en/krok-en/licensing-exam-procedure>.
5. Kyryan TI. On the issue of introduction of licensed integrated exam in medicine in establishments of higher education of Ukraine. *Bulletin of Bohdan Khmelnytsky National University of Cherkasy. Series "Pedagogical Sciences"*. 2020;2:49–56. <https://doi.org/10.31651/2524-2660-2020-2-49-56>.
6. Pavliuk II, Kryvko YuO. [Correlation between current academic performance and KROK-2 results in medical university students]. *Medychna osvita*. 2021;3:45–49. [in Ukrainian].
7. Vorobiova LI, Semenova IA. [The quality of education of foreign students as a factor in successfully passing KROK-2]. *Skhidnoevropeiskyi zhurnal hromadskoho zdorovia*. 2021;1(55):75–78. [in Ukrainian].
8. Antonenko A., Borysenko A., Kondratiuk M., Uvaiev B., Aleksiiichuk V., Slipets A. Analysis of the success rate of the KROK-2 exam as a tool for improving the effectiveness of foreign students' preparation. *Medicine and Pharmacy: Educational Discourses*. 2024;(4):10–13. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-2> [in Ukrainian].

CURRENT ACADEMIC PERFORMANCE OF FOREIGN STUDENTS AS AN INDICATOR OF THE QUALITY OF PASSING THE KROK-2

*Antonenko A.M., Borysenko A.A., Kondratiuk M.V.,
Slipets A.A., Aleksiiichuk V.D., Bardov V.G.*

Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Background. Within the framework of European integration and globalization of medical education, Ukraine is actively attracting foreign students to study at medical universities, which puts forward new requirements for the quality of their training. The standardized licensing exam KROK-2 plays a key role in controlling knowledge in clinical disciplines and is an important stage for obtaining a doctor's diploma.

Aim: was to analyze the results of taking the KROK-2 exam by foreign students and assess the impact of the academic discipline on success.

Materials and methods. In 2025, a quantitative analysis of the results of taking the KROK-2 exam among 84 foreign students was conducted, in particular, focusing on the subtest "Hygiene, Healthcare Organization". Descriptive statistics and correlation analysis were used for the analysis to identify relationships between the results of taking the subtest and grades in the discipline "Hygienic prevention of diseases".

Results. It was found that the results of taking the subtest "Hygiene, Healthcare Organization" of KROK-2 by foreign students have an average value of 75.8% with a relatively narrow 95% confidence interval (72.6-79.0%), which indicates a sufficient level of preparation. Success in current classes, final control and total score for the discipline significantly correlates with the results of the subtest ($r=0.230-0.369$ & $\rho=0.250-0.310$; $p<0,05$). Using the linear regression model, a moderate predictive effect was confirmed: approximately 5.3-13.6% of the variation in the KROK-2 subtest results is explained by academic performance in the discipline.

Conclusion. Therefore, systematic monitoring of current success can be a reliable predictive tool for identifying the risk of an unsatisfactory result of the KROK-2 and timely implementation of corrective measures.

Key words: foreign students, preparation, current performance.

РОЛЬ ФАХІВЦІВ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ В ДІАГНОСТИЦІ ЛІМФОАДЕНОПАТІЇ ЯК ПЕРЕДСТАДІЇ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА: ВІД ТЕОРІЇ ДО ПРАКТИКИ

Любарець Т.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106>

Шкварок А.К. <https://orcid.org/0000-0002-8308-7206>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

tliubarets@yahoo.com

Актуальність. Лімфоаденопатія є поширеним симптомокомплексом у загальній медичній практиці і може бути як первинним проявом основного імуніопосередкованого захворювання, так і ознакою інфекційного чи неопластичного процесу, що вимагає невідкладної діагностики і лікування. Класична лімфома Ходжкіна (ЛХ), яка первинно дебютує периферичною лімфоаденопатією, є однією з найбільш поширених лімфом у молодих пацієнтів (середній вік хворих становить 30 років) і вимагає особливої уваги лікарів первинної ланки в плані диференційної діагностики з іншими захворюваннями, що маніфестують лімфоаденопатією. У зв'язку зі складністю верифікації діагнозу в певних випадках, обстеження пацієнтів з підозрою на ЛХ лікарями первинної ланки повинно проводитись відповідно до затверджених в Україні нормативних медико-технологічних документів (МТД) – Стандартів медичної допомоги (СМД), Уніфікованих клінічних протоколів (УКП).

Ціль: визначити роль фахівця первинної ланки щодо діагностики лімфоми Ходжкіна з первинною маніфестацією периферичною лімфоаденопатією на підставі аналізу дотримання лікарем алгоритму обстеження пацієнтів відповідно до затверджених в Україні нормативних медико-технологічних документів (Стандартів медичної допомоги, Уніфікованих клінічних протоколів).

Матеріали та методи. Представлено клінічний випадок (case report) пізньої діагностики лімфоми Ходжкіна (IV ст.) та проаналізовано відповідність дій лікаря загальної практики – сімейної медицини легітимним МТД (УКН, СМД).

Результати. В статті проаналізовано дотримання алгоритму дій лікарем загальної практики – сімейної медицини відповідно до затверджених в Україні нормативних МТД (СМД, УКП) стосовно діагностики ЛХ з первинною маніфестацією лімфоаденопатією у пацієнтки молодого віку. Лімфоаденопатія потребує своєчасної діагностики на рівні фахівців первинної ланки (лікарів загальної практики – сімейної медицини) у відповідності до затверджених в Україні нормативних МТД (СМД, УКП). Наведений клінічний випадок підтверджує, що ЛХ, яка найчастіше маніфестує безболісним збільшенням лімфатичних вузлів, має незворотне прогресування з інфільтрацією кісткового мозку і тяжким ураженням органів поза межами лімфатичної системи.

Висновки. Дотримання лікарями первинної ланки рекомендацій СМД та УКП має вирішальне значення для ранньої діагностики ЛХ і своєчасного спрямування пацієнтів до гематолога для верифікації діагнозу і проведення лікування.

Ключові слова: лімфоаденопатія, лімфома Ходжкіна, диференційна діагностика, медико-технологічні документи, загальна практика – сімейна медицина.

Актуальність. Лімфома Ходжкіна (ЛХ, код С81 відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10)) – це В-клітинне злоякісне лімфопроліферативне новоутворення, частота якого на сьогодні зростає як в Україні, так і у світі в цілому [1-5]. Відповідно до статистичних показників Національного канцер-реєстру (НКР) України, загальна кількість нових випадків цього захворювання в 2021 р. сягнула 770 (чоловіків – 378, жінок – 392) [6]. Порівняно із світовим стандартизованим показником захворюваності на ЛХ, який в 2021 р. визначався на рівні 2,1 на 100000 (для чоловіків 2,1, для жінок 2,2), стандартизований показник захворюваності в Україні без урахування гендерних особливостей був вищим і становив 2,3 на 100 000 (для чоловіків 2,4, для жінок 2,3). Згідно даних НКР, в 2022 р. було виявлено 715 нових випадків, показник розповсюженості захворювання включав 15763 пацієнта [6].

Серед нових випадків ЛХ, розподіл пацієнтів відповідно до стадій був наступним: I ст. 5,4 %, II ст. – 38 %, III ст. – 21,1 %, IV ст. – 14,9 %, стадію не було зазначено при наданні інформації до НКР у 20,5 % хворих. Біля 20 % пацієнтів необхідна терапія не проводилась з різних причин (найбільш ймовірно, внаслідок тяжкості стану хворого, що прямо корелює з пізнім виявленням хвороби).

Слід зазначити, що при проведенні профілактичних оглядів в Україні в 2021 р. було виявлено лише 11,2 % випадків ЛХ (10,1 % серед чоловіків, 12,2 % серед жінок), в 2022 р. – 12,3 %, що свідчить про необхідність більшої уваги фахівців, в першу чергу первинної ланки (лікарів загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ)) до початкових проявів хвороби, зокрема до лімфоаденопатії. Діагностика і лікування ЛХ на ранніх стадіях має принципове значення для отримання ранньої і тривалої ремісії [4, 5].

Одним з первинних проявів ЛХ є периферична лімфоаденопатія, однак цей симптомокомплекс має місце також при інфекційних захворюваннях, аутоімунних та спадкових хворобах [5]. Частота виявлення випадків лімфоаденопатії лікарями ЗПСМ

становить біля 0,6 %, серед них понад 1,1 % обумовлені злоякісними новоутвореннями, зокрема лімфомами. Оскільки біля 80 % первинних звернень хворих – це звернення до сімейного лікаря, обстеження пацієнтів повинно проводитись при чіткому дотриманні фахівцями затверджених в Україні медико-технологічних документів (МТД) – Стандартів медичної допомоги (СМД) та Уніфікованих клінічних протоколів (УКН).

Головною установою, завданням якої є розробка та імплементація МТД зі стандартизації медичної допомоги, є Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» – ДЕЦ МОЗ (Наказ МОЗ України від 8 жовтня 2012 р. № 786). Розроблені ДЕЦ МТД узагальнюються в «Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги», який функціонує у відповідності до «Положення про Реєстр», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» (zareєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за №2004/22316).

В своїй діяльності ДЕЦ керується документами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, зокрема Наказом МОЗ України від 05.02.2016 № 69 «Про організацію клініко-експертної оцінки якості надання медичної допомоги та медичного обслуговування», Наказом МОЗ України від 11.09.2013 № 795 «Про моніторинг клінічних індикаторів якості медичної допомоги», Наказом МОЗ України від 28.09.2012 №752 «Про порядок контролю якості медичної допомоги», Наказом МОЗ України від 21.11.2011 № 808 «Про забезпечення виконання рішення розширеної апаратної наради МОЗ України за участю НАМН України «Про розробку медичних стандартів та уніфікованих клінічних протоколів на засадах доказової медицини» та рядом інших нормативно-правових документів, на підґрунті яких розроблено якісно нову систему стандартизації МТД в Україні.

ДЕЦ МОЗ України співпрацює з Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов), створеною в 2022 році, діяльність якої спрямована на поширення принципів і методів доказової медицини, відповідно до яких розробляються УКН та СМД [8]. В Україні МТД розробляються і раз на 5 років оновлюються фахівцями мультидисциплінарних робочих груп. Обов'язковою умовою остаточного затвердження МТД є етап їх публічного обговорення (впродовж одного місяця документи розміщуються на сайті МОЗ для ознайомлення з ними лікарської спільноти).

В 2025 році групою експертів ДЕЦ «Гемобластози», яка працює з 2021 року [7], було оновлено СМД «Лімфома Ходжкіна» (затверджено Наказом МОЗ України №1169 від 22 липня 2025 р.) [8]. МТД загалом і СМД ЛХ, зокрема, включають індикатори якості надання медичної допомоги (в конкретному лікувальному закладі, в межах відповідного регіону і системі медичних установ МОЗ в цілому). Враховуючи частоту наявності симптомокомплексу лімфоаденопатії, при виявленні збільшених лімфатичних вузлів лікарі ЗПСМ повинні керуватись затвердженням 08.10.2007 р. наказом МОЗ України № 626 «Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим з неуточненим збільшенням лімфатичних вузлів» (КП НЗЛВ) [9] та оновленим СМД «Лімфома Ходжкіна» (СМД ЛХ) [7].

Ціль: Визначити роль фахівця первинної ланки щодо діагностики лімфоми Ходжкіна з первинною маніфестацією периферичною лімфоаденопатією на підставі аналізу дотримання алгоритму обстеження пацієнтів відповідно до затверджених в Україні нормативних медико-технологічних документів (Стандартів медичної допомоги, Уніфікованих клінічних протоколів).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Представлено клінічний випадок (case report) пізньої діагностики лімфоми Ходжкіна (IV ст.) та проаналізовано відповідність дій лікаря ЗПСМ легітимним МТД (УКН, СМД).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою аналізу відповідності дій лікаря ЗПСМ щодо діагностики лімфоаденопатії як початкової стадії ЛХ у пацієнтки 19 років, наводимо клінічний випадок (case report) з коментарями відповідності дій фахівця первинної ланки затвердженням в Україні нормативним МТД (КП НЗЛВ, СМД ЛХ).

Перший візит. Пацієнтка О., віком 19 років (2003 року народження), звернулась до лікаря ЗПСМ комунального некомерційного підприємства (КНП) «Центр первинної медико-санітарної допомоги» одного з районів м. Києва 19.09.2022 зі скаргами на наявність збільшеного лімфовузла в надключичній області зліва, який виявила 15.09.2022, розміром до 1,0 см, щільної консистенції, безболісного, при нормальному рівні температури тіла. Шкідливі звички, алергічні реакції в анамнезі заперечувала. Діагноз лікаря ЗПСМ за Міжнародною класифікацією первинної медичної допомоги 2-го перегляду (International classification for primary care, ICPC-2): лімфаденіт гострий, В-70. Було призначено загальний аналіз крові (ЗАК) та флюорографію, повторний візит. Призначене лікування: німесулід по 1 саше 2 рази на добу після їжі, гомеопатичні краплі оральні лімфоміозот по 10 крапель 3 рази на добу протягом 5 днів.

Коментар. Вірне кодування при виявленні лімфоаденопатії неясної етіології – R59.9, оскільки дані за гострий лімфаденіт були відсутні. Відповідно до КП НЗЛВ, за наявності лімфоаденопатії необхідно деталізувати анамнез (виключити/підтвердити наявність інфекційних, онкологічних захворювань), відповідно до СМД ЛХ уточнити наявність «В-симптомів», характерних для лімфом (підвищення температури тіла вище 380 С протягом не менше 3-х днів за відсутності інфекційних захворювань або інших запальних станів; втрата маси тіла понад 10 % впродовж останніх 6 місяців, наявність профузної нічної пітливості), інших клінічних ознак (загальна слабкість, пітливість, кашель, зниження апетиту, свербіж шкіри)); зазначити локальну симптоматику (наявність/відсутність рух-

ливості лімфатичного вузла відносно підлягаючих тканин); окрім ЗАК, призначити загальноклінічне обстеження в необхідному обсязі (загальний аналіз сечі, обстеження на сифіліс, ВІЛ, маркери туберкульозу, вірусів гепатиту В та С, біохімічні (б/х) показники печінки та нирок, протеїнограму, білки «гострої фази»). Відсутнє підґрунтя для призначення лікарем ЗПСМ гомеопатичного препарату лімфоміозот та нестероїдного протизапального препарату (німесулід).

Другий візит пацієнтки до сімейного лікаря мав місце 29.09.2022 (через 10 днів). Напередодні, 27.09.2022, пацієнтка виконала УЗД обстеження шиї, призначене раніше ендокринологом. Основна скарга – поява іншого лімфовузла на шиї зліва на рівні верхньої третини грудинно-ключично-соскоподібного

м'яза (за даними УЗД від 27.09.2022 його розміри 1,1x1,1 см, первинно виявленого лімфовузла – 1,9x1,5 см). У пацієнтки мало місце зниження маси тіла на 2 кг протягом останніх двох місяців (вага на час огляду 66 кг, зріст 182 см) при відсутності інших скарг. В ЗАК від 20.09.2022 – підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ 26 мм/год), інші показники були в межах норми (табл. 1).

Флюорографія від 20.09.2022 була в нормі. За представленими результатами обстеження на EBV-інфекцію від 11.08.2022 було виявлено помірне підвищення титру антитіл до капсидного антигену EBNA VCA IgG – до 1.9 S/CO (> 1.1 позитивний результат) та ядерного антигену EBNA IgG – до 3.9 S/CO (> 1.1 позитивний результат)), в бактеріологічному посіві з мигдаликів виявлено Streptococcus spp. в титрі 106 КУО.

Таблиця 1

Динаміка показників ЗАК пацієнтки О.

Показник	Одиниці вимірювання	1-й візит	4-й візит	Стаціонарне обстеження	
				поступлення	через 2 тиж.
Еритроцити	Г/л	4,59	4,25	4,35	4,81
Гемоглобін	г/л	135	133	126	123
Гематокрит	%	40,5	37,9	39,3	43,3
mсv	фл	88,1	89,2	90	90
mсh	пг	29,4	31,4	29,1	25,6
mсhс	г/л (*г/дл)	333	352	32,2*	28,4*
Тромбоцити	Г/л	231,0	247	262	296
Лейкоцити	Г/л	6,3	5,3	7,0	9,8
Незрілі гран.	%	0,2	0,1	-	-
Еозинофіли	%	1	5	-	-
П/я гран.	%	1	5	-	-
Сегм. гран.	%	63	63	79,9	82,6
Лімфоцити	%	28	20	14,5	14,3
Моноцити	%	7	7	3,6	3,1
ШОЕ (за Панченковим)	мм/год	26	32	22	6

Сімейним лікарем було проведено експрес-тестування на наявність вірусних гепатитів В, С та ВІЛ (негативно), видане електронне направлення на повторне УЗД лімфовузлів, відмінено німесулід та лімфоміозот, призначена консультація лікаря-гематолога.

Коментар. Відповідно до МТД (КП НЗЛВ, СМД ЛХ) необхідні дії лікаря ЗПСМ – направлення пацієнтки на консультацію до інших фахівців вторинної ланки (інфекціоніста, фтизіатра, ревматолога, пульмонолога, онколога), для діагностики лімфоми необхідно було призначити визначення сумарної лактатдегідрогенази (ЛДГ), УЗД органів черевної порожнини. Призначення повторного, через 2 дні після проведеного попереднього, УЗД ший не обгрунтоване.

25.10.2022 пацієнтка була консультована гематологом міської лікарні № 9, діагноз: хронічний лімфаденіт (R59.9 за МКХ-10 – збільшення лімфатичних вузлів, неуточнене), призначене обстеження на вірусні інфекції (EBV (повторно), CMV, ін.), ЗАК в динаміці. Лікарем-гематологом було виключено гематологічну патологію, повторної консультації призначено не було.

Третій візит пацієнтки мав місце у листопаді 2022 р. у зв'язку з виїздом за кордон на навчання, була проведена бустерна вакцинація проти SARS-CoV-2 (COVID-19) вакциною COMIRNATY™ Original/Omicron BA.1, BioNTech Manufacturing GmbH. Додаткових скарг, зміни розмірів лімфовузлів не відзначено. Пацієнтка виїхала за кордон в грудні 2022 р., де перебувала протягом 7 міс., до лікарів не зверталась.

Коментар. Лікарем ЗПСМ не було уточнено результати повторного обстеження у інфекціоніста. У разі відсутності даних за інфекційну етіологію лімфаденіту, відповідно до МТД (КН НЗЛВ, СМД ЛХ) пацієнтці необхідно було рекомендувати контроль ЗАК (в попередньому ЗАК мало місце підвищення ШОЕ до 26 мм/год), консультації інших фахівців вторинної ланки (інфекціоніста, фтизіатра, ревматолога, пульмонолога, онколога), при

виключенні інших захворювань – призначити повторний огляд гематолога. З урахуванням виїзду за кордон, зорієнтувати пацієнтку щодо необхідності нагляду терапевтом та контролю ЗАК.

Четвертий візит пацієнтки до лікаря ЗПСМ відбувся після повернення в Україну, 15.06.2023 (через 9 міс. після первинного звернення). Пацієнтку турбував сухий кашель, який було розцінено як початок ГРВІ (при відсутності інших симптомів захворювання). Розміри лімфатичних вузлів були без змін, мали місце макульозні висипання рожевого кольору на середній третині правої гомілки з помірним свербіжем. Лікарем ЗПСМ було призначено крем на основі гідрокортизону і консультацію дерматолога.

Діагноз дерматолога від 26.06.2023: монетоподібна екзема, призначено крем на основі гідрокортизону 2 рази на добу, зволожувальний крем для шкіри (на основі гліцерину, з вітаміном Е, гіалуроновою кислотою, керамідами, церамідами), транквілізатор темгіколурил 250 мг на добу протягом 3 тижнів, гепатопротектори. При повторному візиті до дерматолога 07.07.2023 відмічене помірне регресування висипань. Однак, в ЗАК від 27.06.2023 мало місце подальше підвищення ШОЕ до 32 мм/год при нормі інших показників (табл. 1).

Коментар. З урахуванням скарг (сухий кашель, лімфоаденопатія), прогресуючого збільшення ШОЕ в ЗАК, відповідно до МТД (КН НЗЛВ, СМД ЛХ) пацієнтці необхідно було призначити рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини, направити на консультацію до фахівців вторинної ланки (інфекціоніста, фтизіатра, ревматолога, пульмонолога, онколога, гематолога), визначити сумарну ЛДГ, призначити УЗД органів черевної порожнини.

Після повторного візиту до дерматолога 07.07.2023, в липні 2023 р. пацієнтка знову виїхала за кордон, де перебувала протягом 6 міс. (до початку лютого 2024 року). За медичною допомогою не зверталась, хоча сухий кашель

набув постійного характеру, періодично мало місце підвищення температури тіла до субфебрильного рівня. В січні 2024 р. пацієнтка повернулася до України і звернулася до КДЦ для проведення флюорографії, необхідної для навчання за кордоном. За результатами флюорографії (07.02.2024), у верхній частці лівої легені візуалізувалась негомогенна кільцеподібна тінь з нечіткими контурами та горизонтальним рівнем рідини, дві дрібні нечіткі негомогенні тіні неправильної форми у верхній частці правої легені, посилений легеневий малюнок.



Рис. 1. Флюорографія пацієнтки О. від 07.02.2024 р.

09.02.2024 (п'ятий візит до лікаря ЗПСМ) з урахуванням результатів флюорографії, пацієнтці було проведено картриджний тест ампліфікації нуклеїнових кислот для швидкої діагностики туберкульозу та швидкий тест мікрофлори мокротиння на чутливість до антибіотиків (ZpertMTB/RIF), результати – негативні. Повторно було проведено експрес-тести на ВІЛ, гепатит В (результати негативні), пацієнтку скеровано на консультацію до торакального хірурга, пульмонолога та інфекціоніста.

Коментар. Пацієнтка була направлена на комплексне обстеження до фахівців вторинної ланки через 15 міс. після первинного звернення до лікаря ЗПСМ з приводу лімфоаденопатії надключичної області.

Напередодні шостого візиту до лікаря ЗПСМ, 12.02.2024 пацієнтка відмітила посилення кашлю, домішки крові у харкотинні. При огляді, сімейним лікарем було виявлено, що висипання на гомілці правої ноги сформували ділянку на шкірі розмірами до 10x6,5 см, поперечно витягнутої форми, з нечітко окресленими контурами, рожевого кольору, яка пальпаторно не підносились над рівнем шкіри, при натисканні не зникала, з помірно вираженим свербіжем. При аускультатії легень на рівні шостого міжребер'я зліва вислуховувалось гучне амфоричне дихання (у місці проекції округлого утворення, виявленого на флюорографії 07.02.2024).

Коментар. Лікар ЗПСМ направив пацієнтку на обстеження до стаціонару.

12.02.2024 пацієнтка була госпіталізована до відділення «Хірургічного лікування туберкульозу та інтерстиційних захворювань легень, ускладнених гнійно-септичними інфекціями» Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України, де знаходилась до 04.03.2024. Клінічний діагноз при поступленні: Suspісія хвороба Ходжкіна з ураженням лімфатичних вузлів та легень. Ускладнення основного захворювання: кровохаркання. Супутне захворювання: хронічний тонзиліт.

Наводимо результати обстеження в стаціонарі від 13.02.2024 (в дужках – референтні значення відповідних показників). Д-димер – 0,2 мг/л, HBsAg – негативний; Anti-HCV – негативний; RW – негативний; HIV 1/2 – не виявлено, група крові 0 (I), Rh +; експрес-тест на COVID-19 Aq – негативний. В ЗАК помірний нейтрофіліоз, підвищення ШОЕ (табл. 1). В біохімічному аналізі крові зниження загального білка – 63,6 г/л, інші показники (загальний білірубін, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ, сечовина, креатинін, глюкоза)

в межах норми. Коагулограма: в нормі ПТІ – 89 % (80 – 110), фібрinоген – 462 мг (200 – 400), етаноловий тест +, фібрin – 21 мг/дл (10 – 20), фібрinоген В⁺⁺⁺, час рекальцифікації плазми – 98 сек (60 – 120). Загальний аналіз сечі (ЗАС) був в нормі.

При проведенні відеобронхоскопії з бронхіальноальвеолярним лаважем в трахеї та бронхах лівої легені – геморагічні згустки, після промивання розчином амінокапронової кислоти прохідність бронху відновилаь, бронхи правої легені – без особливостей. В мокротинні та промивних вод бронхів мікобактерій туберкульозу (ПЛР в реальному часі *in vitro* (GeneXpert MTB/RIF)), аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори, грибів роду *Candida* не виявлено.

14.02.2024 було проведено ексцизійну біопсію шийного лімфовузла ліворуч, виявлено порушення його архітектоніки з фібротизацією, одиночні осередки збережених лімфоцитів, одиночну багатоядерну клітину, ймовірно – Березовського-Штернберга. Однак, враховуючи вкрай невеликі ділянки збережених клітин, біопсійний матеріал для імуногістохімічного дослідження був не придатний. Пацієнтка була консультована гематологом повторно 22.02.2024, призначено КТ органів грудної порожнини з внутрішньовенним (в/в) контрастуванням.

Коментар. Відповідно до СМД ЛХ від 22.07.2025 при підозрі на ЛХ як обов'язкове дослідження призначається проведення КТ-скринінг усього тіла з в/в контрастуванням йодвмісним препаратом (малий таз, черевна, грудна порожнини, шия, голова), при можливості пацієнта (наводиться в розділі «Бажане обстеження») – ПЕТ-КТ із контрастуванням радіофармпрепаратом (РФП – кон'югат глюкози з F18). Пацієнтці було призначено КТ лише грудної порожнини (ОГП) з в/в контрастуванням.

При проведенні КТ ОГП з в/в контрастуванням (23.02.2024) в S1-2 та S4 лівої легені визначались периферичні кавітуючі порожнини з тонкою стінкою з нерівномірним накопиченням контрасту розмірами 20x12x15

мм та 40x40x30 мм, що характерно для пухлини з розпадом, з інвазією грудної порожнини/грудного м'язу. На межі S1 та S3 правої легені визначалась кавітуюча порожнина з тонкою нерівномірною стінкою розмірами 10x8x8 мм (пухлина з розпадом).

26.02.2024 повторно проведено ексцизійну біопсію іншого шийного лімфатичного вузла ліворуч, виявлено порушення архітектоніки, нодулярні скупчення поліморфних атипичних лімфоїдних клітин, оточених розростаннями товстих колагенових волокон, одиночні типові клітини Рід-Штернберга, значна кількість одноядерних атипичних клітин, некротичні зміни пухлинних клітин.

Під час перебування у стаціонарі пацієнтка отримувала: антибіотики (амоксцилін/клавуланова кислота 500мг/125м перорально протягом 18 днів), симптоматичну (етамзилат, транексамову кислоту, декскетопрофен, омепразол) та дезінтоксикаційну терапію. Наводимо результати лабораторного обстеження через 2 тижня в динаміці лікування в стаціонарі.

В ЗАК від 27.02.2024 – поява лейкоцитозу і зсув лейкоцитарної формули вліво (табл. 1). Коагулограма від 27.02.2024: ПТІ 84%, фібрinоген 418 г/л, етаноловий тест +, фібрin 19 г/л, фібрinоген В⁺⁺, час рекальцифікації плазми 99 сек. ЗАС від 27.02.2024 в нормі.

Пацієнтка була виписана зі стаціонару 04.03.2024 у задовільному стані, консультована онкологом КДЦ, діагноз: хвороба Ходжкіна, варіант з переважанням нодулярних лімфоцитів (С 81.0), IV стадія (з урахуванням ураження легень).

Було проведено повторне гістологічне та імуногістохімічне дослідження лімфовузла, видаленого 26.02.2024. При гістологічного дослідження лімфовузла виявлено порушення архітектоніки внаслідок нодулярного розростання клітин Рід-Штернберга лакунарного типу і клітин Ходжкіна, оточених щільним інфільтратом з малих лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин, нейтрофілів, еозинофілів, що характерно для нодулярно-склеротичного варіанту класичної ЛХ. За результатами імуногістохімічного дослідження

підтверджено діагноз класичної лімфоми Ходжкіна (субстратні клітини позитивні на CD30, CD15, MUM1 і фасцин, ядра пухлинних клітин помірно позитивні на PAX-5).

Для уточнення розповсюдженості ЛХ 15.03.2024 пацієнтці проведено ПЕТ-КТ (внутрішньовенно введено РФП 348.20001 МБк, ефективна доза ПЕТ – 6.5999999 мЗв, КТ – 22.2999999 мЗв). Медіастинальний кров'яний пул SUV_{max}=1,75, пул паренхіми печінки SUV_{max}=2,89. Ліворуч надключично візуалізувався конгломерат лімфовузлів розмірами 3,9×2,4×3,5 см (SUV_{max}=10,61) з контактною інвазією прилеглого грудинно-ключичного м'язу ліворуч та окремі поодинокі лімфовузли від 0,75 см до 1,3 см діаметром (SUV_{max}=6,64) рівнів III, IV, Vb; в середостінні – конгломерати лімфовузлів над дугою аорти ліворуч, пара- та субаортально розмірами 9,2×2,0×8,0 см (SUV_{max}=10,29); ліворуч в S1/2 по міждольовій плеврі та субплеврально – неправильної форми вузлові структури розмірами 3,3×3,5 см з порожниною кавітації та перифокальною тяжистістю (SUV_{max}=8,74), в субплевральних відділах S3 – розміром 4,7×3,3 см з найбільшою порожниною кавітації, без рівня рідини (SUV_{max}=10,77). В інших органах – без ПЕТ-чутливої патології. Висновок: Лімфома Ходжкіна, варіант нодулярного склерозу, ПЕТ-КТ-ознаки метаболічно активної шийно-надключичної лімфаденопатії (переважно ліворуч) з контактною інвазією прилеглого грудинно-ключичного м'язу ліворуч, медіастинальною лімфаденопатією (bulky+), та вірогідно екстранодальним ураженням паренхіми легень двобічно, стадія IVX (легені?) за класифікацією Ann Arbor, критерій 5 (PET-позитивний) за шкалою Deauville.

Пацієнтка була консультована сімейним лікарем 26.03.2024 (**сьомий візит**), обговорено діагноз (верифікований через 16 міс. після первинного звернення) і необхідність лікування в гематологічному відділенні, видано електронне направлення. З 21.05.2024 було розпочато стаціонарне хіміотерапевтичне лікування у відділенні онкогематології Національного інституту раку.

ОБГОВОРЕННЯ

Представлений у статті розбір клінічного випадку (case report) з пізньою верифікацією ЛХ (на IV стадії захворювання, через 16 міс. після первинного звернення пацієнтки до лікаря ЗПСМ) підтверджує, що лімфоаденопатія потребує своєчасної диференційної діагностики на рівні фахівця первинної ланки з формуванням маршруту пацієнта у відповідності до затверджених в Україні нормативних МТД (КН НЗЛВ, СМД ЛХ). Наведений клінічний випадок підтверджує, що ЛХ найчастіше маніфестує безболісним збільшенням лімфовузлів, має поступове прогресування, найтяжчим проявом якого є ураження кістковому мозку та органів поза межами лімфатичної системи – на IV стадії захворювання. Дотримання фахівцями первинної ланки рекомендацій МТД (СМД та КН) має вирішальне значення для ранньої діагностики ЛХ на етапі її маніфестації лімфоаденопатією і своєчасного спрямування пацієнта до гематолога. У даної пацієнтки ЛХ могла бути діагностована на I стадії, що суттєво підвищило б шанси отримання тривалої ремісії [10].

У відповідності до СМД ЛХ [8], лікар ЗПСМ повинен проводити подальший нагляд за пацієнткою з ЛХ після закінчення лікування в гематологічному стаціонарі. Спостереження включає проведення скринінгу на наявність вторинних (терапія-індукованих) злоякісних пухлин, як системних (онкогематологічні захворювання), так і солідних (інші онкологічні хвороби). Пацієнт повинен бути поінформованим фахівцем первинної ланки стосовно ймовірних віддалених негативних побічних ефектів проведеної хіміо-і променевої терапії, ймовірності рецидиву захворювання або виникнення асоційованих з проведеним специфічним лікуванням інших злоякісних пухлин. Одним з критеріїв якості медичної допомоги на амбулаторному етапі є надання пацієнту з ЛХ рекомендацій стосовно способу життя з урахуванням режиму харчування, фізичних навантажень тощо.

За потребою, лікар ЗПСМ повинен

проводити симптоматичне лікування відповідно до інших галузевих стандартів для підтримки оптимальної якості життя пацієнта з ЛХ. Обов'язкові критерії якості діяльності фахівця первинної ланки включають наявність індивідуального плану обстеження і лікування пацієнта з ЛХ, який повинен бути узгоджений з близькими йому особами (члени сім'ї, родичі), що зазначено в оновленому СМД ЛХ (2025 р.).

Обов'язкові критерії якості медичної допомоги, зазначені у СМД ЛХ [8], також передбачають проведення лікарем ЗПСМ регулярного клініко-діагностичного обстеження пацієнтів з ЛХ після отримання ремісії кожні 3 місяці протягом першого півріччя, в подальшому – кожні 6 місяців до закінчення четвертого року і раз на рік надалі, при подальшому збереженні ремісії. Додатково, у разі наявності в анамнезі проведення променевої терапії на область шиї, раз на рік сімейний лікар повинен оцінювати функцію щитоподібної залози, у пацієнтів молодого віку контролювати рівні тестостерону та естрогену. Пацієнткам, які на момент опромінення грудної клітки або пахових областей були молодшими за 40 років, необхідно проводити мамографію раз на рік, починаючи з 8-го року після закінчення променевої терапії. Пацієнткам, молодшим за 30 років, додатково, окрім мамографії, призначають МРТ молочних залоз.

Індикатори якості медичної допомоги, зазначені в СМД ЛХ [8], включають наявність у закладах охорони здоров'я клінічного маршруту пацієнта з ЛХ і розрахунок статистичних показників (% пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду, % випадків з морфологічною верифікацією захворювання, виживаність пацієнтів з ЛХ). В СМД ЛХ зазначено бажаний рівень значення індикаторів: 2025 рік – 90 %, 2026 рік – 100 %. Джерелами інформації є первинні форми облікової документації (форма № 025/о, форма № 030-6/о), на підставі яких лікарем ЗПСМ (в амбулаторії сімейної медицини, ЦПМСД) шляхом аналізу інформації форм № 025/о та № 030-6/о обчислюються індикатори якості.

ВИСНОВОК

Узагальнюючи наведені вище положення СМД ЛХ, слід зазначити, що дотримання лікарем ЗПСМ рекомендацій стосовно диспансерного нагляду за хворими на ЛХ, значну частку яких становлять особи молодого віку, дозволить забезпечити оптимальну якість життя із збереженням працездатності та соціальної активності пацієнтів.

Внесок авторів: Любарець Т. Ф. – концепція роботи та дизайн, написання та редагування статті, Шкварок А. К. – збір та аналіз клінічних даних, написання статті.

Конфлікт інтересів. Автори цього рукопису підтверджують, що при підготовці рукопису конфлікт інтересу відсутній.

Джерела фінансування. Написання цього рукопису здійснено без зовнішнього фінансування.

При підготовці статті отримана інформована згода пацієнтки.

REFERENCES

- Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *American family physician*. 2016; 94(11):896–903.
- Rodolfi S, Della-Torre E, Bongiovanni L, Mehta P, Fajgenbaum DC, Selmi C. Lymphadenopathy in the rheumatology practice: a pragmatic approach. *Rheumatology*. 2024 May 3;63(6):1484–93.
- Brice P, De Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2021 Oct;398(10310):1518–27.
- Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015 Nov;90(11):1574–83.
- Ahmadullah, Bilal M, Khan Y. Pattern of Clinical Presentation in Patients With Lymphoma. *Cureus [Internet]*. 2024 June 12 [cited 2025 Sept 28]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/259103-pattern-of-clinical-presentation-in-patients-with-lymphoma>.
- Fedorenko ZP, Hulak LO, Mikhailovich YY, et

- al. Cancer in Ukraine, 2022-2023. Incidence, mortality, and performance indicators of the oncology service [Electronic resource]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine 2023;25. [in Ukrainian] URL: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.html. Date of application: 17.08.2024.
7. Ministry of Health of Ukraine. Establishment and approval of personal composition of multidisciplinary working groups for development of sectoral standards of medical care: hemoblastoses. Order No. 1908 of 18 August 2020 [in Ukrainian]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2020. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-18082020--1908-pro-utvorennja-ta-zatverdzhennja-personalnih-skladiv-multidisciplinarnih-robochih-grup-z-rozrobki-galuzevih-standartiv-medichnoi-dopomogi>.
 8. Ministry of Health of Ukraine. Standard of medical care: Hodgkin lymphoma. Order No. 1169 of 22 July 2025 [in Ukrainian]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2025. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/07/dn_1169_22072025_dod_1.pdf.
 9. Ministry of Health of Ukraine. Clinical protocol of medical care for patients with unspecified enlargement of lymph nodes. Order No. 626 of 8 October 2007 [in Ukrainian]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2007; Available from: <http://medstandart.net/browse/2585>.
 10. Cindy Walker-Dilks (pebconc@mcmaster.ca), 2020, PEBC (Program in evidenced-based care). Management of Early-Stage Hodgkin Lymphoma [Internet]. 2023.

THE ROLE OF PRIMARY CARE SPECIALISTS IN THE DIAGNOSIS OF LYMPHADENOPATHY AS A PRESTIGE OF HODGKIN'S LYMPHOMA: FROM THEORY TO PRACTICE

Liubarets T.F., Shkvarok A. K.

Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Background. Lymphadenopathy is a common symptom complex in general medical practice and can be both the primary manifestation of the underlying immune-mediated disease and a sign of an infectious or neoplastic process that requires urgent diagnosis and treatment. Classical Hodgkin lymphoma (HL), which initially presents with peripheral lymphadenopathy, is one of the most common lymphomas in young patients (the average age of patients is 30 years) and requires special attention from primary care physicians in terms of differential diagnosis with other diseases that manifest with lymphadenopathy. Due to the complexity of verifying the diagnosis in certain cases, examination of patients with suspected HL by primary care physicians should be carried out in accordance with the regulatory medical and technological documents (MTD) approved in Ukraine – Standards of Medical Care (SMC), Unified Clinical Protocols (UCP).

Aim: to determine the role of a primary care specialist in the diagnosis of Hodgkin lymphoma with primary manifestation of peripheral lymphadenopathy based on the analysis of the doctor's adherence to the patient examination algorithm in accordance with the regulatory medical and technological documents approved in Ukraine (Standards of Medical Care, Unified Clinical Protocols).

Materials and methods. Clinical report of late diagnosis of Hodgkin lymphoma (stage IV) and legitimate MTDs necessary for the diagnosis of this disease at the level of a primary care specialist (general practitioner – family medicine doctor) are presented.

Results. The article analyzes the adherence to the algorithm of actions by a general practitioner – family medicine doctor in accordance with the regulatory MTDs approved in Ukraine (SMC, UCP) in relation to the diagnosis of HL with primary manifestation of lymphadenopathy in a young patient. Lymphadenopathy requires timely diagnosis at the level of primary care specialists (general practitioners – family medicine doctors) in accordance with the regulatory MTD (SMC, UCP) approved in Ukraine. The presented clinical case confirms that HL, which most often manifests as painless enlargement of the lymph nodes, has irreversible progression with bone marrow infiltration and severe damage to organs outside the lymphatic system.

Conclusion. Compliance by primary care physicians with the recommendations of SMC and UCP is crucial for early diagnosis of HL and timely referral of patients to a hematologist for diagnosis verification and treatment.

Key words: lymphadenopathy, Hodgkin lymphoma, differential diagnosis, medical and technological documents, general practice – family medicine.

**EPIDEMIOLOGICAL TRENDS OF CRIMEAN-CONGO
HEMORRHAGIC FEVER IN NINEVEH
(Literature Review)**

Mawj Saddam Zabn <https://orcid.org/0009-0005-0822-744X>

Raghad Z. Suleiman <https://orcid.org/0009-0000-0897-0296>

Wurood Mohammed Mutar <https://orcid.org/0009-0009-3043-9915>

Dept. of Biology, College of Science, Tikrit University, Tikrit, Iraq

mawj2281995@gmail.com

Aim: to examine the patterns of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Nineveh Province in Iraq between the years 1997 and 2017.

Materials and methods. There were 18 known cases where the disease was confirmed with laboratory tests and a large outbreak took place in 2010. Cases were spread out differently over different years, with particularly high numbers in 2012, 2013, 2016 to 2017 and 2018.

Results. According to the findings, better surveillance and measures are needed to help stop future outbreaks. Even with its seasonality CCHF outbreaks, increased vector control programs, better diagnostic tools as well as improved public health surveillance are still vital towards managing its spread. Despite prevalently acting as an antiviral remedy, there is no certainty on the usefulness of ribavirin in achieving lowered levels of mortality, and there is no vaccination approved.

Conclusion. The findings find an urgent need for the implementation of broad-based preventive measures, such as awareness campaigns on the training of healthcare workers and livestock handlers to minimize transmission risks. The future studies should be aimed at developing vaccines and perfecting rapid diagnostic methods to enhance the strategy of responding to the outbreaks.

Key words: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever; Nairovirus; Epidemiology; Disease Outbreaks; Incidence; Prevalence; Zoonoses; Public Health Surveillance; Iraq.

Introduction. A fever usually comes on quickly when an infection spreads rapidly among humans and animals. But infected animals are healthy and do not show any signs which increases the chance of unnoticed transfer and makes this disease more dangerous. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a severe contagious zoonosis disease caused by Crimean-Congo hemorrhagic Virus (CCHFV). Most cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) in Europe, North Africa and parts of Asia are spread through contact with *Hyalomma marginatum* ticks. Although oth-

er kinds of ticks may sometimes carry the virus, they usually do not cause the virus to be passed on. The affected animals though having the virus do not show clinical signs thus making the detection and prevention efforts more difficult [1]. The secondary transmission occurs by direct contact with body fluids like blood and secretions from infected patients which is of great risk especially health workers during treatment and funeral arrangements. The virus circulates in nature through a cycle of ticks, wild and domestic animals and sporadic human infections, where outbreaks are max-

imized during tick activity in the summer seasons [2]. The virus has seasonal pattern with a peak in tick activities during summers. The locations of the surrounding countries, especially Turkey and Iran have reported steady increases in the reported cases of CCHF since 2000, where more extensive surveillance has been required [3].

CCHF history

Between 1944 and 1945, soldiers in the Crimean Peninsula developed a disease, later known as Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). In 1956, the Belgian Congo released a statement saying the virus had been identified there, changing its name at that time. It is not completely clear when hemorrhagic fever was identified because historical stories from the 12th century do not have scientific support [1]. CCHF was initially recognized in Soviet soldiers in the Crimea in the year 1944 and was given the name 'Crimean hemorrhagic fever'. The first time when the virus was isolated was from a child in Congo during 1956, the virus was known as Congo virus [4, 5]. The first casualties were registered in 1979 in Iraq. The incident was identified to have led to the deaths of a number of doctors at this Yarmouk hospital- Baghdad because of the injury of a citizen in Baghdad city. The neighbor countries of Iraq including specifically Turkey and Iran had become an epidemic in in addition Uganda, Russia and Pakistan. [5].

CCHFV structure

CCHFV is grouped as the genus *Orthonairovirus* of the *Nairoviridae* family. The virus is formed in a spherical shape (~90–100 nm in diameter) with surface spike-like projections for the possible purpose of host cell attachment. With a single-stranded, negative-sense RNA (-ssRNA), genome, it has three ambisense segments (S, M, L). S segment encodes Nucleoprotein (NP), essential for viral RNA encapsidation to establish the Ribonucleoprotein(RNP) complex. The M segment encodes glycoproteins Gn and Gc that play a paramount role in viral entry and evading the immune system while the L segment encodes RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) for genome replications and transcriptions. The ability of the virus to escape host immune responses is associated with

the processing of Gn / Gc in the Golgi complex providing effective virion assembly procedures [6, 7]. RNA genome is encapsidated by protein N to provide the ribonucleoprotein (RNP) complexes. The encapsidation of the CCHFV is critical to replicative cycle and encasing of the genome in the virions. The replication and evasion of the immune system by Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) is possible because viral RNA is packaged within the nucleocapsid during encapsidation. To develop treatments, it's important to understand this mechanism, because NP is vital for viral assembly, supporting RNA and managing immune response. NP is also important in the formation of spherical particles that look like in bunyaviruses which imply a possible role in the viral budding [2]. There is limited opportunity to compare the nucleoprotein of CCHFV with that of the Lassa virus. The structure of the NP of the Lassa virus has been solved, showing different ways the virus is able to bind to caps and avoid detection by the immune system. Researchers still need to investigate whether CCHFV has the same features found in other viruses.(Lassa virus LASV) [3]. The NP protein of the CCHFV is shaped in three dimensions, showing different places responsible for holding RNA and wrapping it. The structure enables the virus to protect its genes as it interacts with host elements, so it is an important target for antiviral efforts, Figure [1]. When RNA viral is not present, the NP seems to occur in the form of a monomer because RNP binds RNA weakly [8;9].

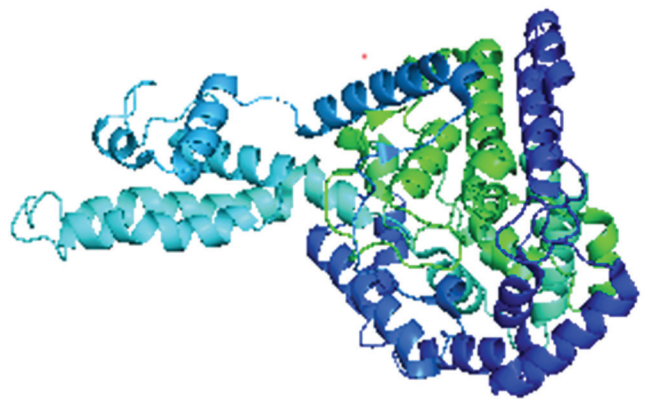


Fig. 1. Crystal structure of CCHFV NP (<https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/C7F6X7>)

CCHFV glycoproteins (Gn and Gc) play roles in entry/fusion, virion formation and evasion from immune system. It is thought that both Gn and Gc mediate entry, fusion. The Pre-Gn and Pre-Gc are commonly localized at Golgi complex of the host cell. The Figure [2] gives the entire layout of the CCHFV, showing the outer protein layer protecting the genome. Thanks to its complicated architecture, HIV can more easily get into cells and interact with the immune system. Apart from that, an M segment encodes nonstructural protein (NSM) [1]. Nairoviruse large L protein has an unusually (~4000 amino acids). The L protein is used for transcription of RNA of the virus and the replication of viral genome [9].

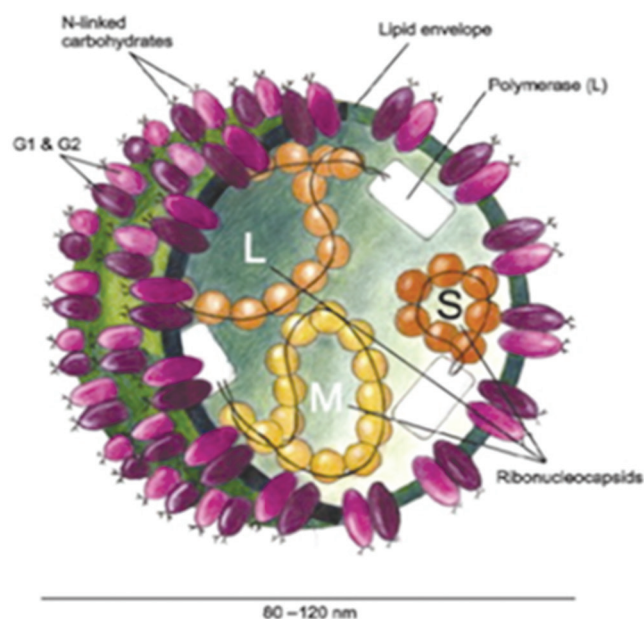


Fig. 2. CCHFV structure

(<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/crimean-congo-hemorrhagic-fever>)

Clinical presentation

Either asymptomatic or mildly symptomatic, CCHF infections can occur. The disease takes four definite stages to develop: incubation, prehemorrhagic, hemorrhagic, and convalescence. The incubation period is usually 2-7 days, it is dependent on the route of infection and the viral load. Early symptoms are like other common febrile diseases such as fever, aches in the muscles, nausea, headache, and sore-throat. In a severe form, there is rapid conversion to hemorrhagic manifestations with profuse bleeding, thrombocytopenia and various

multi-organ involvement. [1, 9 10]. Seriousness of CCHF correlates with high viremia, low titers of CCHFV antibodies, degree of thrombocytopenia, prolonged clotting times, haemorrhage and high prevalence of pro-inflammatory cytokines. Convalescent phase starts from 10-20 days following the commencement of illness. The patient in this stage experiences feeble pulse, tachycardia and also loss of hearing, memory and hair. But, the last consequences have been reported in a few outbreaks [11].

In figure (3), immunoglobulin antibodies IgG against CCHFV could be detected using ELISA in patient serum from the 7th day of the onset of infection. A cross-sectional survey of this study is carried out to identify the number of human cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Nineveh Province. The researchers looked at laboratory-confirmed cases to spot trends in the disease and to identify factors that cause transmission. [3, 12]. Many reports record IgG and IgM antibody responses by days 7-9 of illness in all survivors of the infection initiation. IgM persists for up to 4 months in convalescence period, while IgG remains detectable for at least 5 years. Epidemiological research shows that cases of CCHF are rising in Iraq, especially in the south, where there are more ticks. Data from WHO for 2021 to 2023 found 986 reported cases and 16.8% of them were fatal. Although most species of birds seem to be resistant to infection, CCHFV can be found in blood for one to four days and in visceral organs for up to five days after experimental infection [13].

Therapy and Vaccination

Because it has a high epidemic potential, causes death in many cases and has no effective treatment, the WHO has classified Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) as a priority pathogen. The WHO highlights how necessary it is to strengthen R&D on vaccines and therapies for CCHF. Such improvements should increase CCHF prevention and management by the end of 2030.

Even so, many doubt its effectiveness in curing CCHF. Early use of ribavirin saved lives, but its results differed between various studies. Preliminary results indicate that treating severe hemorrhagic cases with both corticosteroids and ribavirin

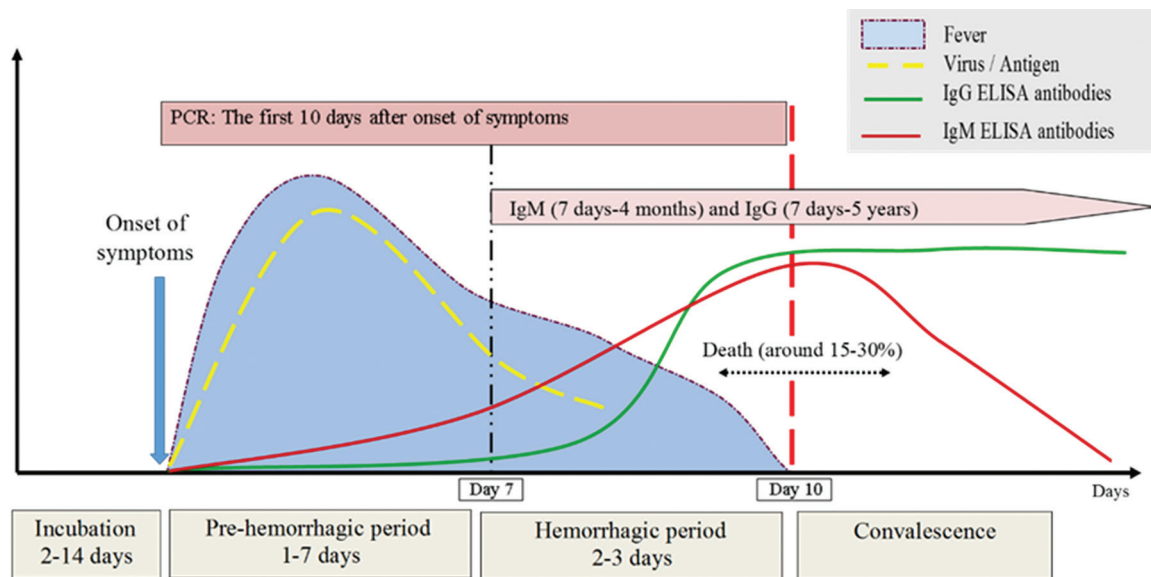


Fig. 3. Progression clinical phases of CCHFV infection with the typical serological course

might improve patient prognosis. But the effectiveness of ribavirin in preventing mortality is still inconclusive. As no vaccine has been approved, preventive measures include effective isolation of patients, better biosafety for healthcare workers, and regular vector control programs for tick constraints [8].

Nowadays, there is no safe and effective vaccine available for human against CCHFV. Since 1970, a vaccine was developed based on CCHFV cultivated in suckling mouse brain [10]. Next attempt, anti-CCHFV antibodies were developed in vaccinated individuals with low activity. The vaccine is licensed in Bulgaria and used on a small scale in Eastern Europe. Newly developed mouse models that mimic human CCHFV are useful to promote vaccine.

The Immune System of People After SARS

Research in Uganda discovered that survivors of CCHF had antibodies and memory T-cells that could fight the infection for up to 9 years after they became ill. This makes us think that such vaccines may give lasting protection and be helpful for future vaccine design.

Issues Faced by the Vaccine Development Process

So far, no vaccines for CCHF have received approval. The findings suggest that NP and Gn/Gc

make good targets for a vaccine, although immune escape by the virus can affect its effectiveness.

Therapeutic Efficacy

WHO research points out that antiviral drugs are urgently needed, since ribavirin is questionable in its effectiveness. Latest findings suggest that blood pressure control early on can reduce the risk of death, yet it does not cure the disease [14].

Prevention

CCHF is best prevented by separating patients, providing PPE for caregivers and managing insects. All healthcare facilities need to follow standard steps to lower the spread of germs inside the hospital and public health strategies must focus on finding and reporting ticks as well as signs of disease in the community. To prevent nosocomial transmission, precautions face shields, surgical masks, double gloves, surgical gowns, and aprons should be used [10]. Health-care workers should be educated about the modes of getting infected with CCHF virus and for strict implementation of infection control measures within health-care facilities [15]. CCHF is still a matter of concern to the Nineveh public health in the regard of frequent outbreaks reported through the livestock contact with ticks. Boosting surveillance programs and tick controlling efforts are critical to prevention

of human cases. Going forward, attention should be placed on strengthening healthcare procedures and creating effective vaccines to alleviate the effect of disease in the region.

Laboratory Diagnosis

There are different laboratory techniques which are used for the diagnosis of CCHF, some of which have higher sensitivity and specificity than the others. The common procedures are immunofluorescence (IFA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and reverse transcription polymerase chain reaction, (RT-PCR). ELISA and IFA find a broad application for serological detection of IgG and IgM antibodies but may not provide early-stage confirmation as it is associated with a delayed immune response. The molecular detection based on RT-PCR and quantitative real-time PCR (qRT-PCR) provides greater specificity, allowing for detection of viral RNA in the samples from the blood at the acute phase. WHO warns that the commercial tests can be expensive and difficult to undertake in developing areas, thus requiring other low cost rapid diagnostic assays to be used [15-18]. WHO (2024) found that money problems in low-income areas can keep certain diagnostic tests, treatments and preventive action for CCHF away from people who need them. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) has better performance over conventional RT-PCR or nested RT-PCR with higher sensitivity and specificity, and less time-consuming. Rapid diagnostic tests can influence with the same antibody/antigen capture agents as an assay of ELISA with minimal specimen processing (blood, plasma, swabs). This enables a faster time to get the result through 10–30 min, however with a lower detection sensitivity [19-20].

Recent cases out world

Recent outbreaks of CCHF emphasize its persistent transmission cycle across multiple regions. The Ministry of Health and Social Services of Namibia declared an outbreak in several districts [21], reinforcing the need for vector control programs and heightened surveillance. Similarly, Spain's 2017 CCHF cases serve as a reminder of the virus's silent circulation in nature, with sporad-

ic human infections linked to tick exposure and imported animal hosts. These incidents highlight the importance of cross-border epidemiological collaboration to detect and mitigate emerging cases [21-23]. There were three CCHF cases in Spain since 2016, the latest taking place in 2022. Spain is still a major concern because Hyalomma ticks in the region carry the virus. CCHF has been reported in Namibia from time to time, but data on outbreaks in recent years (2022–2025) is minimal in public sources. Even so, areas near South Africa have recorded tick exposure in people and animals dealing with livestock [19-21].

CCHF in Nineveh province

CCHF has been reported in Iraq since 1979 and the initial outbreak caused casualties among medical staffs at Yarmouk hospital. In the last two decades, there were 18 confirmed cases that were reported in Nineveh province with a major outbreak being recorded in 2010, associated with the selling of infected meat from the unauthorized butcher shops. In 2012 and 2013, sporadic cases occurred, and even deaths were reported, but breath surveillance measures limited the widespread spread of it. From 2016 and 2017 cases reduced but cases were confirmed in 2018 five hence showing the risk of viral circulation even with reduced cases [17, 19]

In Nineveh governorate, 18 laboratory confirmed cases were registered during the past two decades, including two in 2007. In 2010, an epidemiological outbreak of the CCHF occurred in a specific geographical area, namely Al-Quds, on the left side of Mosul city. The reason for the outbreak is that several families bought the flesh of an infected animal from unlicensed butcher who is not authorized to slaughter and sell. The epidemic affected eight people with the disease, all of them in the average age (15-45 years), of which three died. Unlicensed meat shops were closed to prevent the spread of the disease. People suspected of contracting the virus and methods of burying the dead have been followed according to WHO rules because of serious transitional diseases. CCHF was controlled within two weeks and no infection was reported outside the geographical area. The most numbers recorded in 1992- 1995 and 2010 figure (4).

Two infections were recorded during 2012, which is the annual rate of recorded injuries for previous years. There was no epidemiological correlation between the two cases (a male with age 40 and a female aged 51).

In 2013, only one injury was recorded and 6 suspected cases (with 4 casualties recorded in all of Iraq). A 26-year-old male was enrolled in the right-side of Mosul city and the patient's condition was become healthy. Through 2016 - 2017 did not record any satisfactory cases of CCHF.

The Center for Transitional Diseases in the Ministry of Health announced the registration of 5 cases of CCHF since the beginning of 2018. One case in Erbil, other case in Nineveh province, and 3 cases in Diwaniyah city. Four of them were died.

A bar graph [4] represents the number of confirmed CCHF cases in Nineveh Province between 1992 and 2018. The x-axis is marked by years and the y-axis has the number of cases. Numbers of cases have changed over time, with a sharp rise to 8 in 2010 and a reduction the following years. From 1996 to 2006, there were few reported cases, as the graph shows between 0 and 2 during those years. It seems that environmental conditions, increase in vectors like mosquitoes and observing efforts affect how severe these outbreaks become.

The suspected injuries are immediately reported and documented by sending a patient-specific form sent from the health institution to the Public Health Department and to the Centers for Disease Control CDC in Baghdad. Laboratory testing is

carried out at the Baghdad Public Health Laboratory using conventional PCR technique to confirm the condition [24, 25]. The Iraqi ministry of health has provided key control measures to reduce the rate of CCHF, which include; Daily immersion of livestock in pesticides to contain tick infestations. Health awareness campaigns aimed at the livestock owners and butchers to minimize the risk transmission. Extreme isolation procedures for infected patients to avoid human-human transmissions. Monitoring and regulation of slaughterhouses to adhere to the biosecurity standards. Closure of illegal meat shops dealing with unregulated products related in past outbreaks [26, 27].

To prevent spread of the disease, the Ministry of Health is recommended to: CCHF prevention is based on health education as well as preemptive preventive actions. It targets the livestock owners, healthcare workers as well as the general public on safe animals handling practices; tick control and personal protective measures. In high risk areas, improved biosecurity measures like appropriate burial, infection control in slaughterhouses and organized system of disinfection for the environment assist in restraining viral spread. CCHF has continued to be a threat to public health, especially in endemic areas. Although the use of the existing treatment strategies like early application of ribavirin can help reduce serious outcomes, the lack of an approved vaccine is still a serious issue. Fortification of epidemiological surveillance, tick control programs as well as healthcare protocols is vital to-

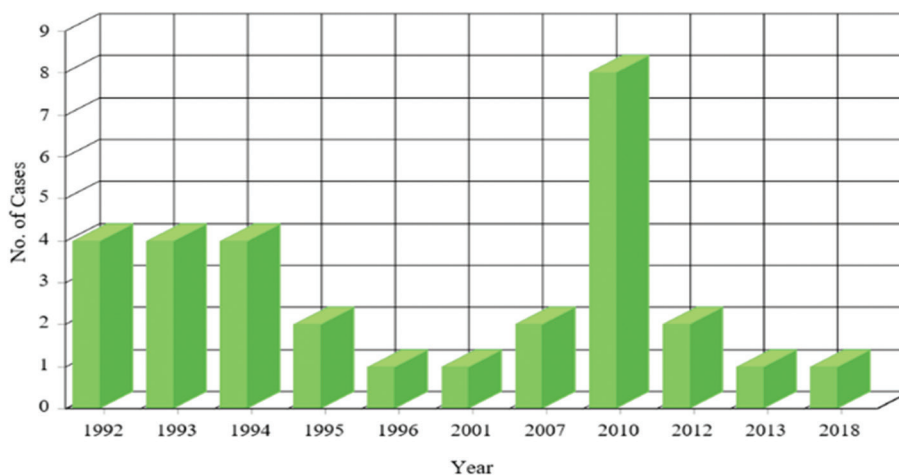


Fig. 4. Confirmed CCHF cases in Nineveh province from 1992-2018

wards containing human infections and mortality rates. In the future, studies should focus on vaccine development, improvement of diagnostics, and international cooperation in outbreak response to reduce the CCHF risks efficiently [28-30].



Fig. 5. CCHF case reported in Nineveh province in 2010

CONCLUSIONS

1. Following an epidemiological study of CCHF in Nineveh Province, the 2010 outbreak, with eight confirmed cases, is seen as the highest number of infections. The biggest reason for tick transmission is exposed livestock, so focused methods are needed to control the threat.
2. Due to the growing number of CCHF cases in Iraq (from 33 in 2021 to 511 in the first half of 2023), improving efforts to control carriers, using personal safety equipment for health workers and making early diagnostics available is essential. Improvements in stepped up tick surveillance, education for farmers and biosafety training in each region will allow for better management of risk and faster response to outbreaks.

Data Availability. The data supporting the findings of this study are available upon request from the corresponding author.

Funding. No external funding was received for this research.

AI Disclosure. No AI tools were used in the analysis or writing of this manuscript.

Conflict of Interest. The authors declare no conflicts of interest related to this study.

Ethical Approval. Not applicable.

REFERENCES

1. Al-Abri SS, Abaidani IA, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, Memish ZA, Hewson R, Petersen E, Mala P, Nguyen TMN, Malik MR, Formenty P, Jeffries R. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. *Int J Infect Dis.* 2017;58:82-89.
2. World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever. WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever>.
3. Butt MH, Ahmad A, Misbah S, Mallhi TH, Khan YH. Crimean-Congo hemorrhagic fever and Eid-Ul-Adha: A potential threat during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2021;93(2):618-619. doi:10.1002/jmv.26388.
4. Spengler JR, Estrada-Peña A. Host preferences support the prominent role of Hyalomma ticks in the ecology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(2):e0006248. doi:10.1371/journal.pntd.0006248.
5. Karanam SK, Nagvishnu K, Uppala PK, Edhi S, Varri SR. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Pathogenesis, transmission and public health challenges. *World J Virol.* 2025 Mar 25;14(1):100003.
6. Perveen N, Khan G. Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Arab world: A systematic review. *Front Vet Sci.* 2022;9:938601. doi:10.3389/fvets.2022.938601.
7. Muzammil K, Rayyani S, Sahib AA, et al. Recent advances in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus detection, treatment, and vaccination. *Biol Proced Online.* 2024;26(20).
8. Aryal S. Microbe Notes. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus overview. *Microbe Notes;* 2021. <https://microbenotes.com/crimean-congo-hemorrhagic-fever-virus/>
9. Mishra AK, Moyer CL, Abelson DM, et al.

- Structure and characterization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus GP38. *J Virol.* 2020;94(8).
10. Carter SD, Surtees R, Walter CT, et al. Structure, function, and evolution of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein. *J Virol.* 2012;86(20).
 11. Chinikar S, Goya MM, Shirzadi MR, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Middle East: a comprehensive review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(2):e0011245.
 12. Keshkar-Jahromi M, Kuhn JH, Naderi HR, et al. Epidemiology, clinical manifestations, and treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections. *Curr Trop Med Rep.* 2023;10(3):215-229.
 13. Spengler JR, Estrada-Pena A, Garrison AR, et al. Perspectives on Crimean-Congo hemorrhagic fever research. *Antiviral Res.* 2023;215:105076.
 14. Frank MG, Weaver G, Raabe V. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus for clinicians—epidemiology, clinical manifestations, and prevention. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(5).
 15. Celina SS, Italiya J, Obonyom A, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in ticks, domestic, and wild animals. *Front Vet Sci.* 2025;11:1513123.
 16. Ksiazek TG. Crimean-Congo hemorrhagic fever in animals. *MSD Vet Manual*; 2024.
 17. Kodama C, Alhilfi RA, Aakef I, et al. Epidemiological analysis and potential factors affecting the 2022–23 Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Iraq. *Eur J Public Health.* 2025;35(Suppl 1):i6–i13.
 18. Frank MG, Weaver G, Raabe V. State of the Clinical Science Working Group of the National Emerging Pathogens Training and Education Center's Special Pathogens Research Network. Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus for Clinicians-Virology, Pathogenesis, and Pathology. *Emerg Infect Dis.* 2024;30:847–853. doi: 10.3201/eid3005.231646.
 19. National Centre of Infectious and Parasitic Diseases. Crimean-Congo haemorrhagic fever (Week 35, Year 2024). 2024. Available at: <https://www.ncipd.org/index.php>.
 20. Comunidad de Madrid. The Regional Ministry of Health activates the action protocol after detecting the case of a citizen affected by Crimean-Congo hemorrhagic fever [In Spanish: Sanidad activa el protocolo de actuación tras detectar el caso de un ciudadano afectado por fiebre hemorrágica Crimea-Congo]. Madrid, Spain 2024.
 21. WHO. February, 25th, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever>.
 22. Sarmadi S, Ghalyanchilangeroudi A, Najafi H. Vaccine approaches and treatment aspects against Crimean-Congo hemorrhagic fever. *VirusDis-ease.* 2024;35:377–383.
 23. Butt MH, Ahmad A, Misbah S, Mallhi TH, Khan YH. Crimean-Congo hemorrhagic fever and Eid-UL-Adha: A potential threat during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2021;93(2):618-619.
 24. Frank MG, Weaver G, Raabe V. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus for clinicians-epidemiology, clinical manifestations, and prevention. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(5).
 25. Kodama C, Alhilfi RA, Aakef I, et al. Epidemiological analysis and potential factors affecting the 2022–23 Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Iraq. *Eur J Public Health.* 2025;35: i6–i13.
 26. Sarmadi S, Ghalyanchilangeroudi A, Najafi H. Vaccine approaches and treatment aspects against Crimean-Congo hemorrhagic fever. *VirusDis-ease.* 2024;35:377–383.
 27. Al-Abri SS, Abaidani IA, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, Memish ZA, Hewson R, Petersen E, Mala P, Nguyen TMN, Malik MR, Formenty P, Jeffries R. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. *Int J Infect Dis.* 2017;58:82-89.
 28. Perveen N, Khan G. Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Arab world: A systematic review. *Front Vet Sci.* 2022;9:938601. doi:10.3389/fvets.2022.938601.
 29. Muzammil K, Rayyani S, Sahib AA, et al. Recent advances in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus detection, treatment, and vaccination. *Biol Proced Online.* 2024;26(20).
 30. Chinikar S, Goya MM, Shirzadi MR, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Middle East: a comprehensive review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(2):e0011245.

**ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТЕНДЕНЦІЇ КРИМ-КОНГО
ГЕМОРАГІЧНОЇ ГАРЯЧКИ В НІНЕВІЇ
(огляд літератури)**

Мавдж Саддам Забн, Рагад З. Сулейман, Вуруд Мохаммед Мутар

Кафедра біології, Коледж наук, Університет Тікріту, Тікріт, Ірак

Ціль: вивчити закономірності Крим-Конго геморагічної гарячки (ККГГ) у провінції Ніневія в Іраку між 1997 та 2017 роками.

Матеріали та методи. Було відоме 18 випадків, коли захворювання було підтверджено лабораторними тестами, а у 2010 році стався великий спалах. Випадки розподілялися по-різному протягом різних років, з особливо високою кількістю у 2012, 2013, 2016-2017 та 2018 роках.

Результати. Необхідні кращі спостереження та заходи, щоб допомогти зупинити майбутні спалахи. Навіть з огляду на сезонність спалахів ККГГ, посилення програм боротьби з переносниками, кращі діагностичні інструменти, а також покращення спостереження за станом здоров'я все ще є життєво важливими заходами боротьби з її поширенням. Незважаючи на те, що рибавірин переважно діє як противірусний засіб, немає впевненості в корисності рибавірину для досягнення зниження рівня смертності; вакцинація не схвалена.

Висновки. Результати дослідження виявляють нагальну потребу у впровадженні широкомасштабних профілактичних заходів, таких як інформаційні кампанії щодо навчання медичних та ветеринарних працівників для мінімізації ризиків передачі інфекції. Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на розробку вакцин та вдосконалення методів швидкої діагностики для покращення стратегії реагування на спалахи ККГГ.

Ключові слова: Крим-Конго геморагічна гарячка; Найровірус; Епідеміологія; Спалахи захворювань; Захворюваність; Поширеність; Зоонози; Спостереження за станом здоров'я; Ірак.

ЗНАЧЕННЯ мікроРНК У РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Кир'ян Є.П. <https://orcid.org/0009-0008-7167-3911>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

nikolaietrovich208@gmail.com

Актуальність. Цукровий діабет є гетерогенним захворюванням, що визначається генетичними, епігенетичними та екологічними факторами ризику, що тісно взаємодіють один з одним. Генетичні фактори впливають на прогресування діабетичної ретинопатії (ДР), що спричиняє порушення регуляції пов'язаних епігенетичних механізмів, у тому числі утворення некодуючих РНК, що призведе до змін в експресії генів, які залучені до патогенезу ДР.

Ціль: встановити значення мікроРНК у розвитку та прогресуванні діабетичної ретинопатії.

Матеріали та методи. Було проведено систематичний пошук наукової літератури для виявлення релевантних досліджень, що вивчають роль мікроРНК при ДР. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA (2020). Було використано чотири електронні бази даних: PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection. Пошукові терміни включали «microRNA», «diabetic retinopathy».

Результати. МікроРНК беруть безпосередню участь у патогенезі цукрового діабету та ДР і впливають на кілька мішеней, що може дати стратегічну перевагу при формулюванні терапевтичних підходів, враховуючи потенціал одночасної модуляції експресії кількох генів. Серед інших, порушення регуляції мікроРНК-146а та мікроР-146а-5р може відігравати важливу роль у виникненні та розвитку ускладнень ДР.

Висновки. Незважаючи на велику кількість наукових праць, що пояснюють участь мікро-РНК у розвитку ДР, їх специфічні механізми та молекули-мішені залишаються невивченими, що диктує необхідність проведення подальших досліджень основних сигнальних шляхів та молекулярних механізмів участі мікроРНК у розвитку та прогресуванні ДР.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; Цукровий діабет 2 типу; МікроРНК; Регуляція експресії генів; Молекулярні біомаркери; Патогенез ретинальних захворювань; Прогресування захворювання.

Актуальність. Незважаючи на те, що цукровий діабет 1 типу (ЦД1) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2) мають різну етіологію, обидва типи діабету супроводжуються розвитком макро- та мікросудинних ускладнень у великій кількості пацієнтів. Серед таких грізних інвалідизуючих ускладнень, як серцево-судинні порушення, хронічна хвороба нирок, полінейропатія одну з провідних позицій займає діабетична ретинопатія (ДР). В середньому у 99% хворих на ЦД1 і у 60% хворих на ЦД2 протягом 20 років розвивається ДР в тій чи іншого ступеня тяжкості [1].

Незважаючи на всі зусилля зі зниження порушень зору, поширеність ДР зростає (загальна поширеність у 1990 р. – 0,03%, у 2015 р. – 0,04%), водночас поширеність всіх інших причин порушень зору знижується, що пояснюється передбачуваними глобальними демографічними змінами: збільшенням кількості людей з діабетом на 24,8% (у період з 2019 по 2030 рр.), збільшенням чисельності населення на 10,7% (у 2019 році – 7,71 млрд., прогноз на 2030 рік – 8,54 млрд.), збільшенням тривалості життя людей на 13,1% (очікувана тривалість життя: у 2019 році – 64,2 року, прогноз на 2030 рік – 72,6 року), збільшення старіння населення у віці 65+ років (у 2019 році – 9,1%, прогноз на 2030 рік – 11,7%) [2, 3].

Заданими Міжнародної ради офтальмологів, ДР поділяють на непроліферативну (НПДР) та проліферативну (ПДР). Їх розвиток має шість послідовних стадій: НПДР, що включає стадію I: мікроангіоми та невеликі точкові кровотечі, стадію II: тверді ексудати і стадію III: ватно-подібні м'які ексудати; ПДР, що включає стадію IV: неоваскуляризація, крововилив у склоподібне тіло, стадію V: фіброваскулярну проліферацію, організацію склоподібного тіла і стадію VI: відшарування сітківки та подальшу сліпоту, викликану розтягуванням сітківки [4].

ЦД2 є гетерогенним захворюванням, що визначається генетичними, епігенетичними та екологічними факторами ризику, що тісно взаємодіють один з одним [5, 6]. Незважаючи на численні дослідження, молекулярні аспекти механізмів патогенезу захворювання залишаються невивченими [7].

Генетичні фактори впливають на прогресування ДР, що спричиняє порушення регуляції пов'язаних епігенетичних механізмів (метилування ДНК, посттранскрипційна модифікація гістонів у хроматині, утворення некодуючих РНК), що разом призводить до змін в експресії різних генів, які залучені до патогенезу ДР [8, 9].

На генетичні фактори припадає від 25% до 50% ризику розвитку ДР, при цьому дані досліджень значущих асоціацій між різними поліморфізмами та ДР суперечливі через складність багатофакторних, полігенних та екологічних впливів на розвиток захворювання, що ускладнює проведення генетичних досліджень [10].

Ціль: встановити значення мікроРНК у розвитку та прогресуванні діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено систематичний пошук наукової літератури для виявлення релевантних досліджень, що вивчають роль мікроРНК при ДР. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 [11]. Було використано чотири електронні бази даних: PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection. Пошукові терміни включали «microRNA», «diabetic retinopathy». Пошук був обмежений англійськими публікаціями, в першу чергу мета-аналізами, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на нещодавню літературу (протягом останніх 10-15 років), не виключаючи при цьому фундаментальні старі роботи. Процес відбору проводився у два етапи. На першому етапі назви та анотації всіх знайдених документів були незалежно перевірені двома дослідниками для оцінки їх відповідності досліджуваному питанню. Для аналізу було відібрано 650 джерел з глибиною пошуку до 2009 року (521 публікація 2020-2025 рр.). На наступному етапі були знайдені повні тексти потенційно придатних статей, які незалежно оцінювалися. Статті були включені, якщо вони

безпосередньо досліджували роль сигналізації TGF- β у патогенезі ДН і були опубліковані в рецензованих журналах, що індексуються в Scopus та/або Web of Science.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При обох типах ЦД факторами ризику розвитку та прогресування ДР вважаються тривалість ЦД, недостатній контроль глікемії, системна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, жіноча стать, вагітність, підвищені рівні азоту, сечовини, гіперкальціємія, підвищена жорсткість аорти та генетичні фактори [12]. Хоча в деяких дослідженнях і встановлені залежності між цими факторами та виникненням чи обтяженням ДР, зараз наявність прямих кореляційних зв'язків залишається вельми спірною та потребує подальших досліджень [13]. Існує припущення, що запалення, генетичні фактори та несприятливі впливи навколишнього середовища також можуть потенційно відігравати важливу роль у виникненні ДР у людей з метаболічним синдромом задовго до виявлення у них стійкої гіперглікемії [14].

За сучасними даними, найбільш важливі гени, пов'язані з ДР, розташовані на хромосомах 1-22 (за винятком хромосом 5, 8, 11, 12, 14, 18, 21, X/Y), а найбільша кількість генів, пов'язаних з розвитком ДР, локалізуються на хромосомах 1 (*SELP*, *MTHFR*, *NVL*, *CRP*) та 7 (*IL-6*, *eNOS*, *AR*, *PAI-1*), при цьому більшість досліджень взаємозв'язку між розвитком ДР та поліморфізмами генів зосереджено на генах *VEGF* (хромосома 6), *ACE* (хромосома 17) та *APOE* (хромосома 19) [15].

В іншому дослідженні виявлено гени з найбільш вираженими змінами експресії – *ADAMTS4* (металопептидаз *ADAM* з тромбоспондином типу 1, мотив 4), *CCND1* (циклін D1), *FZD7* (рецептор класу Frizzled 7) та *RGS5* (регулятор сигналізації G-білка 5), при цьому автори стверджують, що хоча збільшення експресії вважається ключовим фактором ДР, а ні *VEGFA*, а ні *VEGFB* не демонструють підвищення при прогресуванні захворювання [9].

Найбільш суттєвий внесок у схильність до ЦД2 вносять поліморфізми таких генів, як *GCLM*,

GSS, *GGT1*, *GGT7*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *GPX2*, *RAC1*, *CYBA*, *CYBB* і *NCF2*, вплив поліморфізму кожного з цих генів на окислювально-відновний гомеостаз і, відповідно, ризик ЦД2 та його ускладнень може істотно відрізнятися в різних популяціях, що обумовлено міжпопуляційними відмінностями в частотах мінорних алелів і нерівновагою зі зчеплення між поліморфізмами [16, 17]. Багато аспектів взаємовпливу генетичних варіантів, окислювального стресу та антиоксидантних систем при ЦД та його ускладнення також залишаються невивченими [18].

Приблизно 10%-30% всіх людських генів схильні до регуляторного впливу мікроРНК [19]. Незважаючи на те, що кількість досліджених мікроРНК невелика, вони здатні ефективно впливати на численні гени, і, навпаки, один цільовий ген може взаємодіяти в кооперації з декількома мікроРНК [19]. П'ять мікроРНК (*MiP-148b-3p*, *miR17-5p*, *miR224-5p*, *miR30a-3p* і *miR30a-5p*) були ідентифіковані як асоційовані з ДР, вони демонстрували збагачення своїх передбачуваних мішеней генами, пов'язаними з цим захворюванням, значне негативне зрушення в кореляції з генами-мішенями [9].

МікроРНК – клас некодуючих одноланцюгових молекул РНК довжиною від 17 до 24 нуклеотидів, що кодуються ендегенними генами, модулюють експресію генів за допомогою участі в механізмах транскрипції та посттранскрипції генів-мішеней, вони можуть регулювати практично всі клітинні процеси та процеси розвитку, в тому числі імунні реакції та запалення, є значущими факторами в епігенетичній регуляції генів, що мають вирішальне значення для секреції інсуліну та функції β -клітин [20, 21].

Численні дослідження показали, що аберрантно експресовані мікро-РНК контролюють синтез інсуліну і гомеостаз глюкози, регулюють рівень цитокінів, беруть участь в імунній відповіді, зростанні та диференціюванні клітин, відіграють ключову роль у патогенезі мікросудинних ускладнень ЦД [22].

МікроРНК регулюють процеси метаболізму, запалення, ангіогенезу, зміни в циркулюючих або ретинальних мікроРНК, що корелює з

прогресуванням діабетичних захворювань очей, у зв'язку з чим вони були запропоновані як біомаркери хронічних захворювань, пов'язаних з діабетом, включаючи ДР [22, 23].

За сучасними даними, мікроРНК, серед яких *has-let-7a-5p*, *has-miR-novel-chr5_15976* та *has-miR-28-3p*, *has-miR-195*, *has-miR-20a-5*, *has-miR-20b-5*, *has-miR-451a* та інші, можуть використовуватися як потенційні біомаркери для стратифікації ДР на всіх її стадіях [24]. При цьому деякі автори стверджують, що, хоча пов'язані з ЦД зміни мікроРНК чітко демонструють кореляцію між ними та прогресуванням ДР, лише деякі мікроРНК безпосередньо сприяють патогенезу ДР [23]. Найбільш значущі в етіопатогенезі ДР мікроРНК представлені таблиці 1.

Сучасні дані показують, що циркулюючі мікроРНК, які позитивно пов'язані з прогресуванням ДР, включають мікроРНК-21, мікроРНК-15а, мікроРНК-155 та мікроРНК-122, тоді як мікроРНК -17-3p, мікроРНК-126, мікроРНК-423, мікроРНК-200b та мікроРНК-20b прогресивно зменшуються в міру розвитку ПДР [25]. У міру збільшення тяжкості ДР у пацієнтів з ЦД2 сироваткова мікроРНК-221 прогресивно активується і має найвищу діагностичну ефективність у порівнянні з ангіотензином II або VEGF [26].

МікроРНК що циркулюють, зв'язуючись з іншими молекулами, можуть мігрувати за межі клітин і потрапляти в кровообіг [27]. Близько 10% циркулюючих мікроРНК потрапляють у кровотік через екзосоми, більшість інших утворюють комплекси з РНК-зв'язуючими білками, такими як Ago2, NPM1 (ядерний фосфопротеїн 1) та ліпопротеїн високої щільності (ЛПВЩ) [28]. Ці мікроРНК можуть бути стабільно присутніми в рідинах організму, легко доступні, специфічні для захворювань і чутливі до невеликих змін, що робить їх ідеальними діагностичними, моніторинговими та прогностичними біомаркерами для низки захворювань, у тому числі ЦД і ДР [24, 29].

Численні дослідження показали, що мікроРНК діють як фундаментальна сполучна ланка між поляризацією

макрофагів і пошкодженням тканин, вони є ключовими регуляторами поляризації макрофагів від прозапального фенотипу M1 до протизапального M2, тісно пов'язаних із запаленням, за допомогою регуляції транскрипційних факторів [30]. Так, доведено, що мікроРНК-23а сприяє поляризації макрофагів до фенотипу M2 шляхом прямого пригнічення передачі сигналів Toll-подібного рецептора (TLR) та інтерферону (IFN); мікроРНК-27-3p регулює вироблення прозапальних цитокінів в альвеолярних макрофагах шляхом впливу на рецептор- γ , що активується проліфератором пероксисом (PPAR- γ) *miR-211* модулює поляризацію макрофагів M1 за допомогою перетворювача сигналу та активатора транскрипції 1 (STAT3) та супресора передачі сигналів цитокінів 1 (SOCS1); мікроРНК-155 може модулювати поляризацію макрофагів M1 шляхами JNK, Akt і STAT6 [31].

МікроРНК відіграють ключову роль в епігенетичній взаємодії між запаленням і функцією β -клітин, що є критичним аспектом у патогенезі ЦД2, дерегуляція таких специфічних мікроРНК, як *miR-126* та *miR-146a*, рівень яких помітно знижується у пацієнтів із ЦД2, є яскравим тому підтвердженням [32]. В людини мікроРНК-146a кодується геном *MI-R146A*, розташованим на хромосомі 5q33.3; у моноцитах кодується локусом гена *LOC285628*, розташованим на хромосомі 5. Зміна рівнів експресії цих мікроРНК пояснюється такими епігенетичними модифікаціями, як метилювання ДНК та модифікації гістонів, що впливають на транскрипцію та стабільність генів мікроРНК [33].

Декілька досліджень довели, що рівень *miR-146a* пов'язаний з поширеністю ЦД2 та його ускладнень [34]. Так, у крові пацієнтів із ЦД2 констатовано зниження рівня мікроРНК-146a, що корелює з посиленням запалення [23]. МікроРНК-146a реагує на стимуляцію ліпополісахаридами, її активація залежить від NF- κ B, а підвищений рівень її експресії шкодить IL-1R/TLR-опосередкованій активації NF- κ B, що також сприяє підтримці запалення в сітківці [35]. Передбачувана

Основні мікроРНК (miRNA), що задіяні у патогенезі ДР

Мікро-РНК	Участь у патогенезі ДР	Джерело
miR-138-5p	Впливають на SIRT1 (сиртуїн), приймають участь в процесах посиленого фероптозу	Tang et al., 2022. doi: 10.4103/1673-5374.355743
miR-29b	Впливають на PTEN (гомолог фосфатази і тензин-ну), приймають участь в окислювальному стресі і апоптозі	Han et al., 2023. doi: 10.1080/13813455.2020.17971
miR-34a	Впливають на P53 (пухлинний білок P53), приймають участь в окислювальному стресі і апоптозі	Li et al., 2021. doi: 10.2147/DMSO.S290633
miR-93-5p	Впливають на SIRT1, приймають участь в окислювальному стресі і запаленні	Zhan et al., 2023. doi: 10.1186/s12886-022-02762-8.
miR-1	Впливають на SIRT3, приймають участь в окислювальному стресі	Liu et al., 2020. doi: 10.14814/phy2.14331
miR-19b	Впливають на SIRT4, приймають участь в окислювальному стресі	Liu et al., 2020. doi: 10.14814/phy2.14331
miR-320	Впливають на SIRT5, приймають участь в окислювальному стресі	Liu et al., 2020. doi: 10.14814/phy2.14331
miR-301a-3p	Впливають на STEAP4 (шостигрансємбранний епітеліальний антиген простаги 4), приймають участь в окислювальному стресі і апоптозі	Wang et al., 2021. doi: 10.1007/s00011-020-01431-0
miR-338-3p	Впливають на SLC1A5 (член 5 сімейства розчин-них переносників 1), приймають участь в окислювальному стресі і фероптозі	Zhou et al., 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.941982
miR-126	Впливають на SIRT1, SPRED (зв'язаний з ростком EVH-домен, що містить 1), CRK (протоонкоген CRK, адаптерний білок), PLAGL (цинковий па-лець білка PLAG1). Потенційний біомаркер	Pramanik et al., 2022. doi: 10.2147/DMSO.S346097
miR-132	Впливають на SIRT1, SPRED1, CRK, PLAGL2 (білок цинкових пальців PLAGL2). Потенційний біомаркер	Pramanik et al., 2022. doi: 10.2147/DMSO.S346097
miR-139-5p	Впливають на LMO4 (фактор транскрипції доме-ну LIM LMO4), приймають участь в окислювальному стресі і запаленні	Shao et al., 2021. doi: 10.1155/2021/1629783
miR-133-3p	Впливають на FBN1 (фibriлін 1), приймають участь в окислювальному стресі і ангиогенезі	Li et al., 2021. doi: 10.1007/s40618-020-01405-3

miR-17-3p	Впливають на STAT1 (перетворювач сигналу і активатор транскрипції 1), приймають участь в окислювальному стресі і запаленні	Li et al., 2021. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107010
miR-21	Біомаркер ДР. Посилює дисфункцію ендотелію сітківки	Roy et al., 2021. doi: 10.2174/157339981666200503035035
miR-216a	Біомаркер ДР. Пригнічує синтазу оксиду азоту 2 (NOS2)/янус-кінази (JAK)/перетворювача сигналу і активатора транскрипції (STAT)	Liu et al., 2020. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104445
miR-29b-3p	Біомаркери ДР. Блокують SIRT1	Zeng et al., 2020. doi: 10.3389/fphys.2019.01621
miR-203a-3p	Біомаркери ДР. Знижують VEGFA, що індукується HIF-1 α	Han et al., 2020. doi: 10.1111/1440-1681.13163
miR-183	Біомаркери ДР. Знижують PI3K/Akt/VEGF, що підвищують регуляцію VTG1	Zhang et al., 2019. doi: 10.1152/ajpendo.00444.2018
miR-200b	Біомаркери ДР. Знижують рівень VEGF	Han et al., 2020. doi: 10.1111/1440-1681.13163
miR-150	Біомаркери ДР. Знижують рівень TNF- α , NF- κ B	Ko et al., 2022. doi: 10.3390/ijms232012099
miR-204	Біомаркери ДР. Підвищують SIRT1, Vcl-2	Bereimipour et al., 2021. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112737
miR-3197	Біомаркери ДР. Посилюють гомолог Notch 2 (NOTCH2)	Ji et al., 2020. doi: 10.1016/j.j.cca.2019.10.036
miR-2116-5p	Біомаркери ДР. Посилюють гомолог Notch 2 (NOTCH2)	Ji et al., 2020. doi: 10.1016/j.j.cca.2019.10.036
miR-93	Біомаркери ДР. Знижують рівні TGF β и VEGFA	Saleh et al., 2022. doi: 10.3389/bjbs.2021.10192
miR-335-3p	Біомаркери ДР. Знижують рівень ендотеліального фактору росту (EGFR)	Xia et al., 2022. doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210447
miR-425-5p	Біомаркери ДР. Підвищують рівні малага1 и VEGF	Liu et al., 2022. doi: 10.1159/000516906
miR-320a	Біомаркери ДР. Знижують рівень гомолога фос-фатази і тензину (PTEN)	Prado et al., 2020. doi: 10.1186/s13104-020-05001-9

miR-122	Біомаркери ДР. Підвищують рівень VEGF	Pastukh et al., 2019. doi: 10.1007/s10238-019-00546-x
miR-205-5p	Біомаркери ДР. Посилення ангіогенезу. Знижують рівень малатал	Oltra et al., 2020. doi: 10.1111/jctm.14822
miR-26a-5p	Біомаркери ДР. Знижують PTEN в плазмі	Shi et al., 2021. doi: 10.1038/s41433-021-01393-5
miR-431-5p	Біомаркери ДР. Знижують PTEN у позаклітинних везикулах та сироватці	Yu et al., 2021. doi: 10.1016/j.biocel.2021.105975
miR-29c-3p	Біомаркери ДР. Знижують VEGF в плазмі	Torus et al., 2023. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03278-2
miR-6a-5p, miR-20a-5p, miR-3a-20p	Біомаркери ДР. Знижують VEGF у сітківці і сироватці	Platania et al., 2019. doi: 10.1111/bph.14665
miR-20b	Біомаркери ДР. Знижують VEGF у сітківці і сироватці	Shaker et al., 2019. doi: 10.1002/iub.1970
miR-3-320p, miR-495b	Біомаркери ДР. Підвищують рівні VEGF в плазмі та сироватці	Santovito et al., 2021. doi: 10.1038/s41598-021-83047-w
miR-1281	Біомаркери ДР. Підвищують VEGF у плазмі та сироватці	Greco et al., 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.00528
miR-4448, miR-338-3p, miR-485-5p, miR-9-5p	Біомаркери ДР. Знижують SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3 у сироватці	Li et al., 2019. doi: 10.3389/fgene.2019.00531
miR-374a	Біомаркери ДР. Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Wang et al., 2022. doi: 10.1080/08164622.2021.1913043
miR-214-3p, miR-218-5p, miR145-5P	Біомаркери ДР. Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Li et al., 2019. doi: 10.3389/fgene.2019.00531
miR-4328, miR-4422, miR-548z, miR-628-5p	Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Liu et al., 2023. doi: 10.1007/s00592-023-02077-0
miR-21-3p, miR-30b-5p	Біомаркери ДР. Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Mazzeo et al., 2019. doi: 10.1016/j.exer.2019.04.015
miR-17-3p, miR-20b	Біомаркери ДР. Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Shaker et al., 2019. doi: 10.1002/iub.1970

функція мікроРНК-146а заснована на цьому шляху: її підвищення шляхом сигналізації NF-κB проковує її на пряме зниження регуляції її цільових генів, таких як фактор 6, асоційований з TNF рецептором (TRAF6), і кіназа 1, асоційована з рецептором IL-1 (IRAK1), що призводить до послаблення або припинення надмірної запальної реакції через негативну петлю зворотного зв'язку [36].

У експериментальних тварин із стрептозотоциніндукованим діабетом внутрішньоочна ін'єкція мікроРНК-146а пригнічує викликане ЦД збільшення прозапальної молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM1), пом'якшує пошкодження світлочутливості сітківки та цілісності мікросудинних судин; їх надекспресія також пригнічує запальну реакцію в ендотеліальних клітинах сітківки шляхом придушення експресії TLR4, фосфорильованого NF-κB і TNF-α та блокування подальшої передачі сигналів TLR4 [37].

Блок Roundabout 4 (ROBO4), основний компонент ангиогенезу, і HIF-1α також є мішенями для мікроРНК-146а – зниження рівня miR-146а може призвести до зниження виживання клітин, підвищення проникності та підвищення рухливості клітин у патогенезі ДР [38].

МікроРНК-146а, діючи як регулятор NF-κB та Nrf2, може інгібувати процеси запалення, опосередкованого NF-κB, шляхом придушення експресії його цільових генів, таких як IRAK1 та TRAF6. Так, доведено, що у експериментальних тварин, позбавлених гена мікроРНК-146а, розвиваються запальні захворювання, а активність мікроРНК-146а як молекулярного гальма відіграє важливу роль в інгібуванні запалення за рахунок прямого впливу на зниження вироблення запальних цитокінів у макрофагах [39]. Також є дані про те, що мікроРНК-146а беруть участь у передачі сигналів ErbB, резистентності до інгібіторів тирозинкінази EGFR, сигнальному шляху MAPK, ендокринної резистентності, модулюванні сигналів Toll-подібних рецепторів, передачі сигналів TNF, сигнальному шляху NF-κB спільно з мікроРНК-155,

мікроРНК-125b та мікроРНК-150 та іншими РНК беруть участь у процесах цитокінової відповіді, активності вродженої імунної системи, у різних ускладненнях ЦД [8].

В експерименті мікроРНК146а/NAPDH оксидаза 4 знижує генерацію АФК та запалення у моделі діабетичної нефропатії, що має, як відомо, загальні патогенетичні механізми з ДР [40]. У недавній роботі також згадується про те, що мікроРНК-146а значно знижує експресію в мононуклеарних клітинах периферичної крові, експресія мікроРНК-146а негативно корелює з HbA1C, мРНК TRAF6, TNF, IL-6 та інсулінорезистентністю, нижча експресія мікроРНК-146а впливає на поганий глікемічний контроль, інсулінорезистентність [41].

Сучасні дані говорять про те, що зниження мікроРНК-146а при інсулінорезистентності і ДР може бути пов'язане зі змінами в експресії генів, що беруть участь у запаленні, окислювальному стресі, метаболізмі глюкози і ліпідів, що дозволяє вважати цю мікроРНК важливим індикатором в прогнозуванні ускладнень [42].

Незважаючи на те, що в сучасних дослідженнях часто повідомляється про дерегуляцію мікроРНК-146а у пацієнтів з ЦД2, відомості все ж суперечливі [36]. Дослідження підтверджують той факт, що гени *IRAK1*, *TRAF6*, *NUMB* та *STX3* є прямими мішенями мікроРНК-146 при ЦД [43]. У людей ген *IRAK1* кодує інтерлейкін-1-зв'язану кіназу 1 – маркер старіння ендотеліальних клітин, що характеризується придбанням асоційованого зі старінням секреторного фенотипу запального механізму старіння [44].

МікроРНК-146а-5p діє як негативний регулятор сигналізації NF-κB, запобігаючи гіперсекреції прозапальних цитокінів або хемокінів. Збільшення експресії мікроРНК-146а-5p шляхом інгібування сигнальних шляхів NF-κB покращує ендотеліальну функцію та запобігає прогресуванню діабетичних ускладнень [45]. Нещодавнє дослідження показало, що підвищені рівні ретинол-зв'язуючого білка 4 (RBP4) у плазмі крові були пов'язані з ДР у китайських пацієнтів із ЦД2,

а надекспресія miR-146a-5p може обмежувати експресію цього білка каскадним шляхом [46]. У цій же популяції було виявлено також, що поліморфізми rs1800896 в гені *IL-10*, rs2010963 в гені *VEGFA* і rs2070600 в гені *RAGE* пов'язані з ризиком ПДР, при цьому, на думку авторів, поліморфізм rs291016 в гені мікроРНК-146a може не бути зв'язаним з ДР [47].

Активність мікроРНК-146a-5p пов'язана з регуляцією запалення та старіння, у людей мікроРНК-146a-5p в основному експресується в ендотеліальних клітинах та лейкоцитах та інгібує запалення за рахунок зниження експресії NF-κB (експресія мікроРНК-146a-5p залежить від активації шляху NF-κB), збільшення мікроРНК-146a-5p інгібує запалення та окислювальний стрес, а також послаблює ускладнення діабету [44].

Існують докази того, що нейрозапальні механізми при хворобі Альцгеймера аналогічні механізмам ДР, переважно НПДР [48, 49]. Нейрозапалення є однією з ознак нейродегенеративних захворювань, у тому числі хвороби Альцгеймера, а мікроРНК-146a-5p є її раннім та поширеним патологічним біомаркером і може бути ключовим медіатором пов'язаного з різними запальними процесами імунної відповіді [49].

Як відомо, нейродегенерація є раннім симптомом розвитку ДР при ЦД, що дозволяє передбачити пряму участь мікроРНК-146a-5p у формуванні цього захворювання. Встановлено, що у пацієнтів з ДР рівні мікроРНК-146a-5p у крові знижені, що може бути використане як новий біологічний маркер для ранньої ідентифікації ДР [50]. У недавній роботі, що описує вплив РНК на нейродегенеративні процеси, було доведено, що мікроРНК-146b-5p має високий вміст у нейронах людського мозку та імунних клітинах, при бронхіальній астмі підвищення мікроРНК-146a-5p призводить до зниження експресії IRAK-1 та подвоєння астроцитів [51]. Порушення в системі імунної відповіді та міжклітинних взаємодій, що беруть участь як у ДР, так і в бронхіальній астмі, може сприяти хронічному запаленню, втраті нейронів та дегенерації капілярів; виявлено також загальні гени ризику бронхіальної астми

і ДР (*OARD1*, *NFYA*, *TREM1*), що дозволяє припустити потенційний зв'язок між цими двома захворюваннями [49].

ВИСНОВКИ

1. Безліч РНК беруть безпосередню участь у патогенезі ЦД та ДР, мікроРНК впливають на кілька мішеней, що може дати стратегічну перевагу при формуванні терапевтичних підходів, враховуючи потенціал одночасної модуляції експресії кількох генів.
2. Порушення регуляції мікроРНК-146a та мікроР-146a-5p може відігравати важливу роль у виникненні та розвитку ускладнень ЦД, проте залишається багато нез'ясованих аспектів участі цих мікроРНК у патогенезі ДР при ЦД2.
3. Незважаючи на велику кількість наукових праць, що пояснюють участь мікро-РНК у розвитку ДР, їх специфічні механізми та молекули-мішені залишаються невивченими, що диктує необхідність проведення подальших досліджень основних сигнальних шляхів та молекулярних механізмів участі мікроРНК у розвитку та прогресуванні ДР.

Відмова від відповідальності. Автор заявляє, що висловлені у поданій статті думки є його власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автор цього рукопису підтверджує, що під час написання рукопису не було конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy-A Review of the Literature. *Nutrients*. 2022 Mar 16;14(6):1252. doi: 10.3390/nu14061252.
2. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, et al. Vision Loss Expert Group. Magni-

- tude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Sep;5(9):e888-e897. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30293-0.
3. World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423). United Nations: Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2019. Available on: https://population.un.org/wpp/assets/Files/WPP2019_Highlights.pdf.
 4. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816.
 5. Beulens JWJ, Pinho MGM, Abreu TC, den Braver NR, Lam TM, Huss A, Vlaanderen J, Sonnenchein T, et al. Environmental risk factors of type 2 diabetes-an exposome approach. *Diabetologia*. 2022 Feb;65(2):263-274. doi: 10.1007/s00125-021-05618-w.
 6. Laakso M, Fernandes Silva L. Genetics of Type 2 Diabetes: Past, Present, and Future. *Nutrients*. 2022 Aug 4;14(15):3201. doi: 10.3390/nu14153201.
 7. Ripon Rouf ASM, Amin MA, Islam MK, Haque F, Ahmed KR, Rahman MA, Islam MZ, Kim B. Statistical Bioinformatics to Uncover the Underlying Biological Mechanisms That Linked Smoking with Type 2 Diabetes Patients Using Transcriptomic and GWAS Analysis. *Molecules*. 2022 Jul 8;27(14):4390. doi: 10.3390/molecules27144390.
 8. He Y, Dan Y, Gao X, Huang L, Lv H, Chen J. DNMT1-mediated lncRNA MEG3 methylation accelerates endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021 Mar 1;320(3):E598-E608. doi: 10.1152/ajpendo.00089.2020.
 9. Becker K, Klein H, Simon E, Viollet C, Haslinger C, Leparac G, Schultheis C, Chong V, Kuehn MH, Fernandez-Albert F, Bakker RA. In-depth transcriptomic analysis of human retina reveals molecular mechanisms underlying diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2021 May 18;11(1):10494. doi: 10.1038/s41598-021-88698-3.
 10. Gurung RL, Burdon KP, McComish BJ. A Guide to Genome-Wide Association Study Design for Diabetic Retinopathy. *Methods Mol Biol*. 2023;2678:49-89. doi: 10.1007/978-1-0716-3255-0_5.
 11. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
 12. Ghamdi AHA. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):242-247. doi: 10.2174/1573399815666190215120435.
 13. Al Zabadi H, Taha I, Zagha R. Clinical and Molecular Characteristics of Diabetic Retinopathy and Its Severity Complications among Diabetic Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2022 Jul 7;11(14):3945. doi: 10.3390/jcm11143945.
 14. Mbata O, Abo El-Magd NF, El-Remessy AB. Obesity, metabolic syndrome and diabetic retinopathy: Beyond hyperglycemia. *World J Diabetes*. 2017 Jul 15;8(7):317-329. doi: 10.4239/wjd.v8.i7.317.
 15. Sienkiewicz-Szłapka E, Fiedorowicz E, Król-Grzymała A, Kordulewska N, Rozmus D, Cieślińska A, Grzybowski A. The Role of Genetic Polymorphisms in Diabetic Retinopathy: Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 1;24(21):15865. doi: 10.3390/ijms242115865.
 16. Kinney N, Kang L, Bains H, Lawson E, Husain M, Husain K, Sandhu I, Shin Y, Carter JK, Anandakrishnan R, Michalak P, Garner H. Ethnically biased microsatellites contribute to differential gene expression and glutathione metabolism in Africans and Europeans. *PLoS One*. 2021 Mar 25;16(3):e0249148. doi: 10.1371/journal.pone.0249148.
 17. Tonin G, Dolžan V, Klen J. Genetic and Transcriptomic Background of Oxidative Stress and Antioxidative Therapies in Late Complications of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Feb 24;13(3):277. doi: 10.3390/antiox13030277.
 18. Choi Y, Kwon HK, Park S. Polygenic Variants Linked to Oxidative Stress and the Antioxidant System Are Associated with Type 2 Diabetes

- Risk and Interact with Lifestyle Factors. *Antioxidants* (Basel). 2023 Jun 15;12(6):1280. doi: 10.3390/antiox12061280.
19. Aghaei-Zarch SM, Alipourfard I, Rasoulzadeh H, Najafi S, Aghaei-Zarch F, Partov S, Movafagh A, Jahanara A, Toolabi A, Sheikhmohammadi A, Pour NN, Neghad SK, Ashrafi-Asgarabad A. Non-coding RNAs: An emerging player in particulate matter 2.5-mediated toxicity. *Int J Biol Macromol*. 2023 Apr 30;235:123790. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123790.
 20. Arora S, Singh P, Tabassum G, Dohare R, Syed MA. miR-16-5p regulates aerobic glycolysis and tumorigenesis of NSCLC cells via LDH-A/lactate/NF- κ B signaling. *Life Sci*. 2022 Sep 1;304:120722. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120722.
 21. Jazieh C, Arabi TZ, Asim Z, Sabbah BN, Al-saud AW, Alkattan K, Yaqinuddin A. Unraveling the epigenetic fabric of type 2 diabetes mellitus: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 22;15:1295967. doi: 10.3389/fendo.2024.1295967.
 22. Zhao X, Ling F, Zhang GW, Yu N, Yang J, Xin XY. The Correlation Between MicroRNAs and Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2022 Jul 25;13:941982. doi: 10.3389/fimmu.2022.941982.
 23. Ko GY, Yu F, Bayless KJ, Ko ML. MicroRNA-150 (miR-150) and Diabetic Retinopathy: Is miR-150 Only a Biomarker or Does It Contribute to Disease Progression? *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 11;23(20):12099. doi: 10.3390/ijms232012099.
 24. Ma L, Wen Y, Li Z, Wu N, Wang Q. Circulating MicroRNAs as Potential Diagnostic Biomarkers for Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 8;13:929924. doi: 10.3389/fendo.2022.929924.
 25. Milluzzo A, Maugeri A, Barchitta M, Sciacca L, Agodi A. Epigenetic Mechanisms in Type 2 Diabetes Retinopathy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 28;22(19):10502. doi: 10.3390/ijms221910502.
 26. Liu HN, Li X, Wu N, Tong MM, Chen S, Zhu SS, Qian W, Chen XL. Serum microRNA-221 as a biomarker for diabetic retinopathy in patients associated with type 2 diabetes. *Int J Ophthalmol*. 2018 Dec 18;11(12):1889-1894. doi: 10.18240/ijo.2018.12.02.
 27. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, Mitchell PS, Bennett CF, Pogosova-Agadjanyan EL, Stirewalt DL, Tait JF, Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 22;108(12):5003-8. doi: 10.1073/pnas.1019055108.
 28. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010 Nov;56(11):1733-41. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.
 29. Pozniak T, Shcharbin D, Bryszewska M. Circulating microRNAs in Medicine. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 3;23(7):3996. doi: 10.3390/ijms23073996.
 30. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*. 2020 Jun 15;877:173090. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.
 31. Boucher A, Klopfenstein N, Hallas WM, Skibbe J, Appert A, Jang SH, Pulakanti K, Rao S, Cowden Dahl KD, Dahl R. The miR-23a27a24-2 microRNA Cluster Promotes Inflammatory Polarization of Macrophages. *J Immunol*. 2021 Feb 1;206(3):540-553. doi: 10.4049/jimmunol.1901277.
 32. Benko J, Sarlinova M, Mikusova V, Bolek T, Pec MJ, Halasova E, Galajda P, Samos M, Mokaň M. MiR-126 and miR-146a as markers of type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Bratisl Lek Listy*. 2023;124(7):527-533. doi: 10.4149/BLL_2023_081.
 33. Jazieh C, Arabi TZ, Asim Z, Sabbah BN, Al-saud AW, Alkattan K, Yaqinuddin A. Unraveling the epigenetic fabric of type 2 diabetes mellitus: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 22;15:1295967. doi: 10.3389/fendo.2024.1295967.
 34. Li K, Zhao B, Wei D, Wang W, Cui Y, Qian L, Liu G. miR 146a improves hepatic lipid and glucose metabolism by targeting MED1. *Int J Mol Med*. 2020 Feb;45(2):543-555. doi: 10.3892/ijmm.2019.4443.
 35. Sun WJ, An XD, Zhang YH, Zhao XF, Sun YT, Yang CQ, Kang XM, Jiang LL, Ji HY, Lian FM. The ideal treatment timing for diabetic retinopathy: the molecular pathological mechanisms underlying early-stage diabetic retinopathy are

- a matter of concern. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 9;14:1270145. doi: 10.3389/fendo.2023.1270145.
36. Ghaffari M, Razi S, Zalpoor H, Nabi-Afjadi M, Mohebichamkhorami F, Zali H. Association of MicroRNA-146a with Type 1 and 2 Diabetes and their Related Complications. *J Diabetes Res*. 2023 Mar 3;2023:2587104. doi: 10.1155/2023/2587104.
37. Zhuang P, Muraleedharan CK, Xu S. Intraocular Delivery of miR-146 Inhibits Diabetes-Induced Retinal Functional Defects in Diabetic Rat Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Mar 1;58(3):1646-1655. doi: 10.1167/iovs.16-21223.
38. Gong Q, Xie J, Li Y, Liu Y, Su G. Enhanced ROBO4 is mediated by up-regulation of HIF-1 α /SP1 or reduction in miR-125b-5p/miR-146a-5p in diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med*. 2019 Jul;23(7):4723-4737. doi: 10.1111/jcmm.14369.
39. Xu J, Zgheib C, Liechty KW. miRNAs in bone marrow-derived mesenchymal stem cells MicroRNA in regenerative medicine. 2015:111-136. doi: 10.1016/B978-0-12-405544-5.00004-6.
40. Wan RJ, Li YH. MicroRNA 146a/NAPDH oxidase4 decreases reactive oxygen species generation and inflammation in a diabetic nephropathy model. *Mol Med Rep*. 2018 Mar;17(3):4759-4766. doi: 10.3892/mmr.2018.8407.
41. Dzung PT, Trung NT, Van Khanh L, Chinh DD, Van De D, Van Tong H, Toan NL. Clinical association and diagnostic significance of miRNA-29a and miRNA-147b in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Sci*. 2023 Aug 28;20(10):1316-1325. doi: 10.7150/ijms.84899.
42. Rasoulinejad SA, Akbari A, Nasiri K. Interaction of miR-146a-5p with oxidative stress and inflammation in complications of type 2 diabetes mellitus in male rats: Anti-oxidant and anti-inflammatory protection strategies in type 2 diabetic retinopathy. *Iran J Basic Med Sci*. 2021 Aug;24(8):1078-1086. doi: 10.22038/IJBMS.2021.56958.12706.
43. Li X, Dai A, Tran R, Wang J. Text mining-based identification of promising miRNA biomarkers for diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 25;14:1195145. doi: 10.3389/fendo.2023.1195145.
44. Prattichizzo F, Giuliani A, Ceka A, Rippo MR, Bonfigli AR, Testa R, Procopio AD, Olivieri F. Epigenetic mechanisms of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Clin Epigenetics*. 2015 May 23;7(1):56. doi: 10.1186/s13148-015-0090-4.
45. Kamali K, Korjan ES, Eftekhari E, Malekzadeh K, Soufi FG. The role of miR-146a on NF- κ B expression level in human umbilical vein endothelial cells under hyperglycemic condition. *Bratislav Lek Listy*. 2016;117(7):376-80. doi: 10.4149/bl_2016_074.
46. Chen Q, He Y, Wang X, Zhu Y, Huang Y, Cao J, Yan R. LncRNA PTGS2 regulates islet β -cell function through the miR-146a-5p/RBP4 axis and its diagnostic value in type 2 diabetes mellitus. *Am J Transl Res*. 2021 Oct 15;13(10):11316-11328.
47. Jin H, Jiang D, Ding Z, Xiong Y, Zeng X, Liao M, Zheng L, Yang B. Association of four gene polymorphisms in Chinese Guangxi population with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol*. 2021 Oct 27;21(1):383. doi: 10.1186/s12886-021-02146-4.
48. Little K, Llorián-Salvador M, Scullion S, Hernández C, Simó-Servat O, Del Marco A, Bosma E, Vargas-Soria M, et al. RECOGNISED consortium (GA 847749). Common pathways in dementia and diabetic retinopathy: understanding the mechanisms of diabetes-related cognitive decline. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Jan;33(1):50-71. doi: 10.1016/j.tem.2021.10.008.
49. Ouyang F, Yuan P, Ju Y, Chen W, Peng Z, Xu H. Alzheimer's disease as a causal risk factor for diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 18;15:1340608. doi: 10.3389/fendo.2024.1340608.
50. Barutta F, Corbetta B, Bellini S, Guarrera S, Matullo G, Scandella M, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Chaturvedi N, Soedamah-Muthu SS, Durazzo M, Gruden G. MicroRNA 146a is associated with diabetic complications in type 1 diabetic patients from the EURODIAB PCS. *J Transl Med*. 2021 Nov 25;19(1):475. doi: 10.1186/s12967-021-03142-4.
51. Ma YM, Zhao L. Mechanism and Therapeutic Prospect of miRNAs in Neurodegenerative Diseases. *Behav Neurol*. 2023 Nov 23;2023:8537296. doi: 10.1155/2023/8537296.

THE IMPORTANCE OF microRNA IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY

Kiryana E.P.

Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Background. Diabetes mellitus is a heterogeneous disease determined by genetic, epigenetic and environmental risk factors that closely interact with each other. Genetic factors influence the progression of diabetic retinopathy (DR), which causes dysregulation of related epigenetic mechanisms, including the formation of non-coding RNAs, which leads to changes in the expression of genes involved in the pathogenesis of DR.

Aim: to establish the importance of microRNA in the development and progression of diabetic retinopathy.

Materials and methods. A systematic literature search was conducted to identify relevant studies investigating the role of microRNAs in DR. The search strategy was developed in accordance with the PRISMA (2020) guidelines. Four electronic databases were used: PubMed, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science Core Collection. Search terms included “microRNA,” “diabetic retinopathy.”

Results. MicroRNAs are directly involved in the pathogenesis of diabetes and DR and affect multiple targets, which may provide a strategic advantage in the formulation of therapeutic approaches, given the potential to simultaneously modulate the expression of multiple genes. Among others, dysregulation of miRNA-146a and miR-146a-5p may play an important role in the onset and progression of DR complications.

Conclusion. Despite the large number of scientific works explaining the involvement of microRNAs in the development of DR, their specific mechanisms and target molecules remain unstudied, which dictates the need for further research into the main signaling pathways and molecular mechanisms of the participation of microRNAs in the development and progression of DR.

Key words: diabetic retinopathy; Type 2 diabetes; MicroRNA; Regulation of gene expression; Molecular biomarkers; Pathogenesis of retinal diseases; Disease progression.

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ ЩОДО БОЙОВИХ УШКОДЖЕНЬ КІНЦІВОК: ТИПОЛОГІЯ, НАСЛІДКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)

Байда М.В. <https://orcid.org/0009-0002-3861-8116>

Деркач С.О. <https://orcid.org/0000-0001-7339-8804>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

mereian18@gmail.com

Ціль: систематизувати сучасні наукові публікації, що висвітлюють бойові травми кінцівок, зокрема вибухові ураження, для виявлення класифікаційних, тактичних і терапевтичних прогалин, а також окреслити напрями подальших досліджень і вдосконалення лікувальних підходів.

Матеріали та методи. У дослідженні проведено аналітичний огляд понад 70 наукових джерел, опублікованих у період з 2000 по 2025 рік, з використанням баз даних PubMed, Scopus, Google Scholar та ResearchGate за стратегією пошуку PRISMA (2020). Відбір публікацій здійснювався за ключовими словами, пов'язаними з бойовими травмами кінцівок, вибуховими ушкодженнями, тактикою лікування та реконструктивною хірургією.

Результати. Аналіз літератури показав, що вибухові ураження кінцівок відрізняються від вогнепальних за механізмами пошкодження, клінічними проявами та потребами у хірургічному лікуванні. Встановлено відсутність єдиної міжнародної класифікації бойової травми, що ускладнює порівняльний аналіз даних і формування ефективних протоколів. Поряд із цим, сучасні дослідження акцентують увагу на необхідності поєднання реконструктивної хірургії з принципами регенеративної медицини та багатоетапної реабілітації. Вибухові ураження кінцівок відрізняються від вогнепальних за механізмами пошкодження, клінічними проявами та потребами у хірургічному лікуванні. Встановлено відсутність єдиної міжнародної класифікації бойової травми, що ускладнює порівняльний аналіз даних і формування ефективних протоколів.

Висновки. Сучасні дослідження акцентують увагу на необхідності поєднання реконструктивної хірургії з принципами регенеративної медицини та багатоетапної реабілітації.

Ключові слова: бластотравма, бойова травма, вибухові ушкодження, реконструктивна хірургія, військова медицина.

Актуальність. Збройні конфлікти ХХІ століття, зокрема війна в Україні, супроводжуються великою кількістю складних поранень, насамперед ушкоджень кінцівок. Бойова травма кінцівки – один з найпоширеніших типів поранень, частота якого коливається від 35% до 60% серед усіх бойових ушкоджень залежно від географії конфлікту [18, 21, 23]. Домінують мінно-вибухові, осколкові та вогнепальні травми, що призводять до ампутацій, інвалідизації або складного багатоступеневого лікування [29, 30, 31].

Незважаючи на масштаб досліджень, досі відсутня міжнародна класифікація бойових травм кінцівок, що ускладнює уніфікацію підходів до діагностики та лікування [22, 23, 37].

Ціль: систематизувати сучасні наукові публікації, що висвітлюють бойові травми кінцівок, зокрема вибухові ураження, для виявлення класифікаційних, тактичних і терапевтичних прогалин, а також окреслити напрями подальших досліджень і вдосконалення лікувальних підходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні використано метод аналітичного огляду літератури за стратегією пошуку PRISMA (2020). Пошук наукових джерел здійснювався у базах даних PubMed, Scopus, Google Scholar, ResearchGate та спеціалізованих бібліотеках медичних університетів за ключовими словами: combat injury, explosive trauma, limb salvage, reconstructive surgery, military medicine. До аналізу включено 73 джерела, опубліковані у період з 2000 по 2025 роки, що охоплюють тематику бойової травми кінцівок, реконструктивної хірургії, реабілітації, VAC-терапії, біоінженерії та класифікацій пошкоджень. Критеріями включення були: наукова значущість публікацій, доступність повного тексту, відповідність тематиці, наявність клінічних даних або узагальнених результатів досліджень. Аналіз проводився шляхом порівняння висвітлених у публікаціях типів уражень, механізмів дії засобів ураження, особливостей

хірургічного підходу, результатів лікування, а також систем класифікації бойових поранень. Для формування узагальнених висновків було використано принцип критичної оцінки джерел та зіставлення даних із реальними клінічними випадками, описаними в дослідженнях [18–72].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Бойові дії завжди супроводжуються масштабними людськими втратами, значною кількістю поранень і викликами для медичної системи. Сучасні збройні конфлікти, зокрема війна в Україні, значно відрізняються від попередніх за характером, тривалістю, інтенсивністю та видами засобів ураження. Серед усіх видів ушкоджень, травми кінцівок є одними з найпоширеніших. За даними низки досліджень, частка уражень кінцівок становить від 35% до 60% усіх бойових поранень [18, 21, 23].

Переважаючими механізмами пошкодження є вибухові, мінно-вибухові, осколкові та вогнепальні ураження [30, 31, 34]. Вибухова травма має складну багатокомпонентну природу та часто поєднується з опіками, забоями, проникаючими ураженнями, переломами та ушкодженням судинно-нервових структур [27, 28, 40]. Такі поранення призводять до високого рівня інвалідизації, ампутацій, повторних оперативних втручань і тривалого періоду реабілітації [32, 33, 62].

Разом із розвитком засобів ураження, в умовах сучасної війни змінюються й вимоги до організації медичної допомоги. Відсутність уніфікованої міжнародної класифікації бойових травм, зокрема вибухових, значно ускладнює стандартизацію підходів до діагностики, лікування та статистичного аналізу [22, 37, 59].

У той же час, сучасна хірургія і біоінженерія відкривають нові можливості для збереження кінцівок навіть у випадках складних поранень. Застосування мікросудинних клаптів, регенеративної медицини, 3D-друку, антибактеріальних покриттів та методів локальної терапії, таких як VAC-системи, дозволяє значно покращити результати

лікування [38, 42, 44, 53]. Паралельно з цим важливим є розвиток системи реабілітації, соціальної адаптації та психологічної підтримки пацієнтів [61, 65, 68].

Аналіз понад 70 публікацій дозволив встановити, що сучасне лікування бойових поранень потребує поєднання хірургічного дебридменту, VAC-терапії, антибіотикотерапії та реконструктивної хірургії [28, 32, 34]. Використання мікросудинних клаптів, біоінженерних тканин та 3D-друку демонструє перспективні результати у збереженні кінцівки та зменшенні ризику інвалідизації [38, 39, 42, 44].

Також встановлено, що цивільне населення частіше зазнає поранень нижніх кінцівок, тоді як у військових переважають ураження верхніх сегментів [23, 25]. Це має бути враховано під час планування евакуації, оперативного втручання та подальшої реабілітації.

Дослідження підкреслює необхідність створення єдиної міжнародної системи класифікації бойових поранень,

впровадження стандартів лікування та мультидисциплінарного підходу до реабілітації.

Характеристика бойових травм кінцівок

Згідно з аналізом літератури, ураження кінцівок є одними з найпоширеніших типів бойових поранень — від 35% до 60% загальної кількості уражень [18, 21, 23]. Розподіл поранень в різних військових конфліктах наведено в таблиці 1.

Основними механізмами є вибухові, мінно-вибухові, осколкові та вогнепальні поранення [30, 31, 34]. Розподіл типів травм наведено в таблиці 2.

Зокрема, вибухові ураження вражають великі ділянки м'яких тканин, часто супроводжуються поліструктурними ушкодженнями, відкритими переломами, ушкодженнями судин і нервів [28, 29]. Розподіл травм кінцівок у різних конфліктах наведено на рис.1.

Таблиця 1

Розподіл поранень в різних військових конфліктах

Конфлікт	Травма голови (%)	Травми грудної клітини (%)	Травми живота (%)	Травми верхніх кінцівок (%)	Травми нижніх кінцівок (%)
Україна	15%	20%	15%	25%	25%
Сирія	20%	25%	20%	15%	20%
Ємен	10%	20%	15%	30%	25%
Ізраїль та Сектор Гази	15%	20%	15%	20%	30%
Афганістан	20%	20%	15%	25%	20%
Ефіопія	10%	15%	15%	30%	30%
Сахельський регіон	10%	15%	15%	30%	30%
Нагірний Карабах	10%	20%	15%	25%	30%
М'янма	15%	15%	15%	25%	30%
Пакистан - Індія	10%	20%	15%	25%	30%
Колумбія	10%	20%	15%	30%	25%
Лівія	15%	20%	15%	25%	25%

Розподіл типів травм у військових конфліктах

Конфлікт	Основні типи травм
Україна	Осколкові (50%), вогнепальні (30%), КЦТ (10%), ампутації (10%)
Сирія	Баротравми (20%), опіки (15%), осколкові (40%), ампутації (10%)
Ємен	Вогнепальні (35%), осколкові (30%), баротравми (15%), КЦТ (10%)
Ізраїль – Сектор Гази	Осколкові (45%), вогнепальні (25%), баротравми (20%)
Афганістан	Вогнепальні (40%), КЦТ (15%), осколкові (30%)
Ефіопія	Вогнепальні (50%), ампутації (20%), психологічні (20%)
Сахельський регіон	Вогнепальні (60%), осколкові (20%), психологічні (15%)
Нагірний Карабах	Осколкові (45%), вогнепальні (35%), КЦТ (10%)
М'янма	Вогнепальні (50%), психологічні (30%), КЦТ (10%)
Пакистан	Вогнепальні (45%), осколкові (35%), психологічні (15%)
Колумбія	Мінно – вибухові (30%), вогнепальні (40%), психологічні (20%)
Лівія	Осколкові (40%), вогнепальні (30%), баротравми (15%)

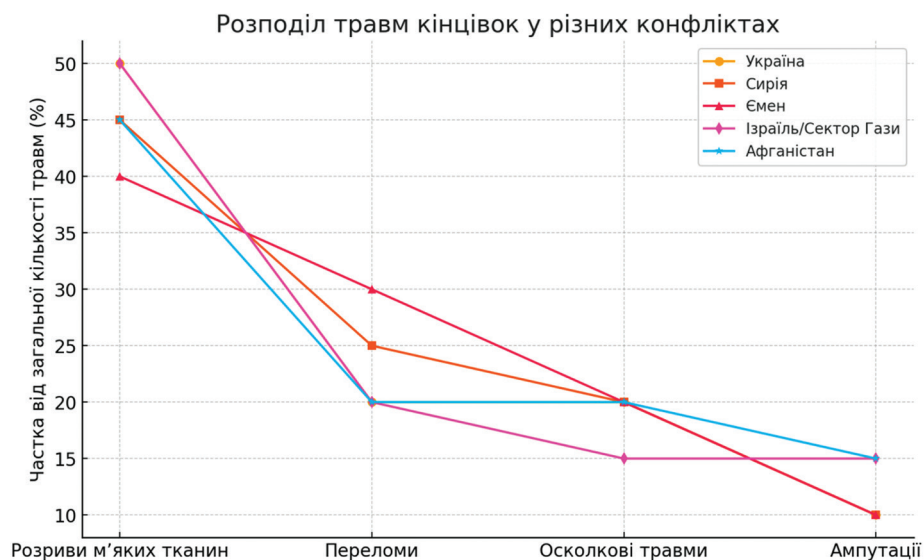


Рис. 1. Розподіл травм кінцівок у різних військових конфліктах

Відсутність уніфікованої класифікації

Незважаючи на значну кількість досліджень, у міжнародній практиці не існує єдиної класифікації бойової травми, яка б дозволяла адекватно оцінити тип ураження, його тяжкість і прогноз [22, 37]. Існуючі підходи, наприклад "Bastion classification" для уражень нижніх кінцівок [37], не охоплюють повною мірою спектр поєднаних вибухових ушкоджень. Це ускладнює статистичний облік, планування лікування і порівняння результатів між країнами [23, 59].

Сучасні хірургічні стратегії

Оснoву лікування становить радикальний первинний дебридмент, контроль інфекції, стабілізація сегмента та багатоетапна реконструкція [28, 32]. Застосування VAC-терапії показало ефективність у зменшенні бактеріального навантаження та стимуляції утворення грануляційної тканини [33, 34]. В таблиці 3 наведено порівняння методів обробки ран.

Надалі проводиться реконструкція з використанням місцевих, регіонарних або вільних мікросудинних клаптів [38, 39]. У складних випадках можливе застосування 3D-друку, тканинної інженерії та біоактивних матеріалів [50, 53, 54]. В таблиці 4 наведено основні методи реконструкції м'яких тканин.

Новітні дослідження демонструють потенціал використання екзосом, гідрогелів із хондроцитокінами, біоактивних полімерів і біореакторних систем у відновленні кісткової тканини та м'яких структур [51, 52, 55]. Такі підходи особливо актуальні при великих тканинних дефектах після вибухових поранень.

Реабілітація таких пацієнтів є надзвичайно складною і вимагає мультидисциплінарного підходу. За даними літератури, ефективна відновна терапія має включати фізичну, психологічну, соціальну та протезну підтримку [61–66, 68]. Своєчасна реабілітація знижує ризик посттравматичних ускладнень, покращує функціональний прогноз і сприяє поверненню до соціально активного життя [67, 69].

Таблиця 3

Порівняння методів обробки ран

Метод	Переваги	Недоліки
Хірургічний дебридмент	Швидке видалення некротичних тканин	Можливий ризик втрати життєздатних тканин
VAC -терапія	Прискорює утворення грануляційної тканини, запобігає утворенню біоплівки	Вимагає спеціального обладнання та навченого персоналу

Таблиця 4

Основні методи реконструкції м'яких тканин

Метод	Використання	Переваги
Шкірна аутодермопластика	Закриття поверхневих дефектів	Простий метод, швидке загоєння
Мікросудинні клапті	Глибокі пошкодження кінцівок	Відновлення об'єму тканин, висока естетика
Біоінженерні матеріали	Важкі опіки, масивні дефекти	Висока біосумісність, стимуляція регенерації

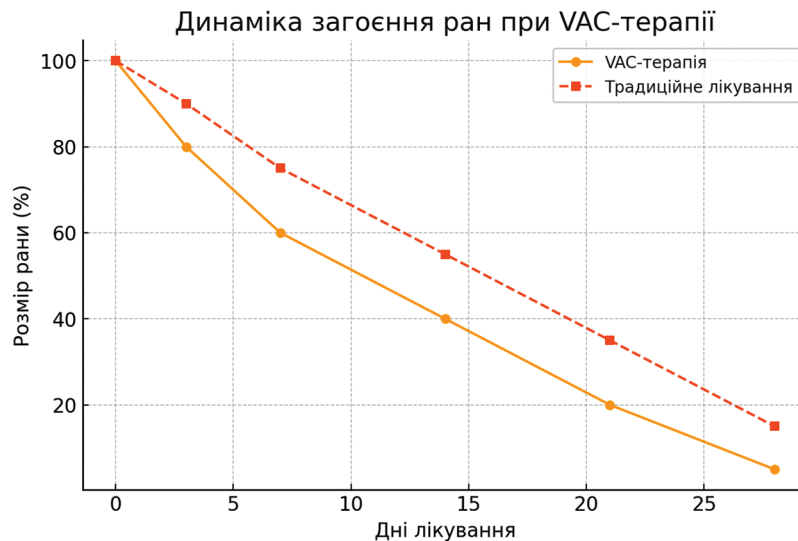


Рис. 2. Переваги VAC-терапії над традиційними методами

ВИСНОВКИ

1. Згідно з аналізом літератури, ураження кінцівок є одними з найпоширеніших типів бойових поранень — від 35% до 60% загальної кількості уражень. Основними механізмами є вибухові, мінно-вибухові, осколкові та вогнепальні поранення. Зокрема, вибухові ураження вражають великі ділянки м'яких тканин, часто супроводжуються поліструктурними ушкодженнями, відкритими переломами, ушкодженнями судин і нервів.
2. Незважаючи на значну кількість досліджень, у міжнародній практиці не існує єдиної класифікації бойової травми, яка б дозволяла адекватно оцінити тип ураження, його тяжкість і прогноз. Існуючі підходи, наприклад "Bastion classification" для уражень нижніх кінцівок, не охоплюють повною мірою спектр поєднаних вибухових ушкоджень. Це ускладнює статистичний облік, планування лікування і порівняння результатів між країнами.
3. Основу лікування становить радикальний первинний дебридмент, контроль інфекції, стабілізація сегмента та багатоетапна реконструкція. Застосування VAC-терапії показало ефективність у зменшенні бактеріального навантаження та стимуляції утворення грануляційної тканини.

Надалі проводиться реконструкція з використанням місцевих, регіонарних або вільних мікросудинних клаптів. У складних випадках можливе застосування 3D-друку, тканинної інженерії та біоактивних матеріалів.

4. Реабілітація таких пацієнтів є надзвичайно складною і вимагає мультидисциплінарного підходу. За даними літератури, ефективна відновна терапія має включати фізичну, психологічну, соціальну та протезну підтримку. Своєчасна реабілітація знижує ризик посттравматичних ускладнень, покращує функціональний прогноз і сприяє поверненню до соціально активного життя.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: Дане дослідження виконано за ініціативи кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії інституту післядипломної освіти національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Виконання даного дослідження та написання рукопису виконано без зовнішнього фінансування.

Список літератури знаходиться в редакції.

ANALYSIS OF MODERN SCIENTIFIC LITERATURE ON COMBAT LIMB INJURIES: TYPOLOGY, CONSEQUENCES, AND TREATMENT PERSPECTIVES *(literature review)*

Baida M. V., Derkach S. O.

Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Aim: to systematize modern scientific publications on combat-related limb injuries, particularly explosive trauma, in order to identify classification, tactical, and therapeutic gaps, and to outline directions for future research and improvement of treatment approaches.

Materials and methods. This study is based on an analytical review of more than 70 scientific sources published between 2000 and 2025, using databases such as PubMed, Scopus, Google Scholar, and ResearchGate. Publications were selected using keywords related to combat limb trauma, explosive injuries, treatment tactics, and reconstructive surgery.

Results. The literature review revealed that explosive limb injuries differ significantly from firearm-related injuries in mechanisms of damage, clinical manifestations, and surgical requirements. The lack of a unified international classification of combat trauma hinders comparative data analysis and the development of effective treatment protocols. At the same time, modern research emphasizes the need to combine reconstructive surgery with regenerative medicine principles and multistage rehabilitation. The analysis demonstrated that explosive limb injuries differ from gunshot wounds in terms of injury mechanisms, clinical presentation, and surgical needs. The absence of a unified international classification of combat trauma complicates the creation of effective treatment standards.

Conclusion. Recent studies highlight the importance of integrating reconstructive surgery with regenerative medicine and staged rehabilitation protocols.

Key words: blastotrauma, combat trauma, explosive injuries, reconstructive surgery, military medicine.

ЕФЕКТИВНІСТЬ, БЕЗПЕКА ТА МІЖЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ RHODIOLA ROSEA L. (огляд літератури)

Савельєва-Кулик Н.О. <https://orcid.org/0009-0009-9641-9247>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

nsavelyevakulyk@gmail.com

Актуальність. Фітозасоби на основі *Rhodiola rosea* L. відомі своїми адаптогенними, антидепресантними та протизапальними властивостями. Однак потенціал міжлікарських взаємодій між рослинними засобами та конвенційними ліками підкреслює необхідність систематизації даних безпеки застосування родіоли рожевої.

Ціль: провести систематичний аналіз наукових доказів ефективності та безпеки застосування препаратів на основі *Rhodiola rosea* L. з особливою увагою до потенціалу міжлікарських взаємодій з конвенційними лікарськими засобами.

Матеріали та методи. В систематичному огляді проаналізовано 22 найбільш релевантні дослідження, відібрані з 36 джерел, присвячених питанням ефективності та безпеки препаратів на основі родіоли рожевої з погляду міжлікарських взаємодій, протягом періоду 2010-2024 років. Критеріями відбору були дослідження, що безпосередньо оцінювали клінічну безпеку застосування фітозасобів *Rhodiola rosea* L. у поєднанні з конвенційними ліками.

Результати. Родіола рожева є визнаним рослинним адаптогеном, однак ефективність фітозасобу в лікуванні пацієнтів з депресивними розладами, тривожністю та для покращення когнітивних функцій залишається предметом наукових дискусій. Разом з тим, препарати *Rhodiola rosea* L. частіше відзначаються доброю переносимістю, що є важливим фактором для тривалого застосування. Найбільшу увагу слід приділяти потенціалу родіоли рожевої у поєднанні з психотропними засобами (селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами), враховуючи ризики розвитку серотонінового синдрому. Додатковим компонентом може слугувати фармакокінетичний аспект взаємодії. Дослідження ізольованого салідрозиду (одного з основних компонентів рослини) показали відсутність значущих взаємодій з ферментами CYP450. Однак екстракти *Rhodiola rosea* містять суміш біологічно активних речовин, що ускладнює точність прогнозу їх впливу та збільшує ризик небажаних взаємодій. Препарати на основі родіоли рожевої можуть впливати на метаболізм інших ліків, інгібуючи ферменти цитохрому P450, зокрема CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, та активність транспортера гр-Р.

Висновки. Проведений аналіз підкреслює важливість подальших досліджень для повного розуміння ефективності та безпеки *Rhodiola rosea* L., особливо за умов комбінованої фармакотерапії та потенційних міжлікарських взаємодій.

Ключові слова: *Rhodiola rosea* L., міжлікарські взаємодії, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4.

Актуальність. Родіола рожева (*Rhodiola rosea* L.), відома також як «золотий корінь» або «очиток рожевий», належить до родини Товстянкових (Crassulaceae). Ця рослина здавна цінується в традиційній медицині різних країн Європи та Азії, включаючи Швецію, Норвегію, Ісландію, Німеччину, Францію та Китай. Протягом багатьох століть *Rhodiola rosea* використовували для зміцнення фізичної витривалості та опірності організму, а також для полегшення симптомів астенії, депресивних станів, розладів нервової системи, шлунково-кишкового тракту та інфекційних захворювань [1, 2]. Багатовікове застосування цієї рослини з лікувальною метою стимулювало проведення сучасних наукових досліджень, що призвело до встановлення адаптогенних властивостей *Rhodiola rosea*. Було доведено її здатність неспецифічно підвищувати резистентність організму без негативного впливу на біологічні показники та сприяти нормалізації фізіологічних процесів [3].

Адаптація, як здатність організму протидіяти стресовим факторам зменшенням або відсутністю типових порушень гомеостазу, забезпечує ефективне подолання стресу. Рослинні адаптогени здатні регулювати фізіологічні процеси, активізуючи механізми генералізованої адаптації, тобто неспецифічної стійкості, та сприяти подоланню дистресу найбільш оптимальним для організму шляхом [4]. Європейське агентство з лікарських засобів (EMA), беручи до уваги тривалий досвід медичного застосування родіоли рожевої та результати численних наукових досліджень, офіційно схвалило її традиційне використання як адаптогена для тимчасового полегшення симптомів у пацієнтів, які відчувають стрес, зокрема внаслідок втоми, виснаження та загальної слабкості [3]. Сучасні наукові клінічні спостереження, проведені в Скандинавських країнах, Німеччині, Великій Британії, Китаї та США, підтверджують ефективність *Rhodiola rosea* як психостимулюючого, загальнозміцнюючого та антистресового засобу, досліджуючи її вплив у пацієнтів зі стрес-індукованою депресією і тривожністю, виснаженням, серцево-

судинними захворюваннями, зниженням фізичної витривалості та розладами нервової системи. Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) також визнало, що використання харчових добавок на основі родіоли рожевої «сприяє підтримці оптимальної психічної та когнітивної діяльності» [5].

В умовах постійного стресу та глибокого виснаження, з якими щодня стикаються українці під час війни, оптимізація вибору лікарських засобів (ЛЗ) для підтримки фізіологічних механізмів адаптації, а отже й збереження здоров'я, набуває особливого значення. Хоча рослинні препарати часто вважаються безпечнішими за синтетичні, кожен випадок їх призначення потребує ретельної оцінки не лише індивідуальних психосоматичних особливостей пацієнта на момент вибору фітозасобів, але й обов'язкового врахування наявних супутніх захворювань, з приводу яких людина може вже приймати конвенційні ліки. Це необхідно для запобігання небажаним взаємодіям при одночасному застосуванні фітопрепаратів. Однак слід враховувати, що фітозасіб, зазвичай, містить ряд фармакологічно активних речовин, кожна з яких є окремою діючою сполукою [6, 7]. Ця обставина суттєво збільшує ймовірність розвитку ускладнень при комбінованому застосуванні рослинних препаратів з іншими ЛЗ. Але вказаний аспект часто залишається поза увагою клінічної практики і недооцінюється. Збільшення використання препаратів на основі рослинної сировини, які залишаються більш доступними для багатьох пацієнтів в умовах складного соціально-економічного становища в країні та обмеженого доступу до якісної медичної допомоги, підкреслює важливу роль фармацевтичної опіки та відповідальність аптечних фахівців у запобіганні небезпечним міжлікарським взаємодіям при відпуску лікарських засобів.

Ціль: провести систематичний аналіз наукових доказів ефективності та безпеки застосування препаратів на основі *Rhodiola rosea* L. з особливою увагою до потенціалу міжлікарських взаємодій з конвенційними

ЛЗ. Дослідження спрямоване на узагальнення наявних даних та формування практичних рекомендацій щодо безпечного застосування *Rhodiola rosea* в умовах комбінованої терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Систематичний огляд базується на результатах досліджень, що були опубліковані з 2010 по 2024 роки. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA (2020). Для пошуку відповідної літератури використовувалися ключові слова «*rhodiola rosea*», «drug interactions» та «safety» в загальнодоступній наукометричній базі даних медичної та біологічної літератури PubMed. За вказаний часовий проміжок і відповідно до заданих критеріїв пошуку первинно ідентифіковано 36 джерел, серед яких були як повні тексти статей, так і резюме. До аналізу включено 22 найбільш релевантні заданому пошуку наукові статті, що містили оригінальні дослідження та розглядали питання ефективності та безпеки використання препаратів на основі родіоли рожевої з погляду міжлікарських взаємодій. Основними критеріями оцінювання була клінічна безпека застосування, враховуючи потенціал взаємодії з іншими ЛЗ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Rhodiola rosea L. традиційно застосовується в медицині та є об'єктом наукових досліджень. Хоча точний механізм дії активних речовин цієї рослини донині точно не встановлений, існує думка, що препарати на її основі виявляють адаптогенні властивості, сприяючи підвищенню опірності організму до впливу стресових факторів [2, 8]. До переліку потенційно значущих станів, при яких використання фітозасобів з *Rhodiola rosea* L. вважається доцільним, належать астения, постстресові та депресивно-тривожні розлади. Основним компонентом екстракту родіоли рожевої є флавоноїд салідрозид, який виявляє антиоксидантну, протизапальну та гіполіпідемічну активність [9]. Також

активних складників родіоли рожевої виділяють розавіни, р-тирозол, флавоноїди з антиоксидантними властивостями та ряд органічних кислот. Визначено модулюючий вплив *Rhodiola rosea* L. на активність моноамінів і катехоламінів шляхом інгібування ферментів MAO-A та MAO-B, стимуляції синтезу опіоїдів та активації опіоїдних рецепторів, а також зниження секреції кортикотропін-релізінгфактора [10,11]. Також підтверджено протизапальні властивості *Rhodiola rosea* L., що є важливим фактором захисту при різних патологіях, з-поміж яких серцево-судинні, нейродегенеративні захворювання, цукровий діабет, сепсис та онкологічні процеси [12].

Одночасне використання традиційних ЛЗ, включаючи препарати, що відпускаються за рецептом, та ліків на основі рослинної сировини є звичною клінічною практикою не лише в корекції стану осіб з порушеннями адаптації, але й при лікуванні пацієнтів з депресією, тривожними розладами та інсомнією. В огляді Mischoulon et al. детально описано фітотерапевтичні засоби та деякі природні компоненти харчування, що можуть слугувати потенційно цінною альтернативою в терапії пацієнтів з резистентними депресивними розладами або у випадках розвитку значних небажаних побічних реакцій при використанні традиційних антидепресантів [10]. Серед інших засобів автори розглядають і *Rhodiola rosea*, підкреслюючи, що, незважаючи на встановлені деякими контрольованими дослідженнями антидепресивні, анксиолітичні та прокогнітивні ефекти рослини [13, 14], інші дослідження не продемонстрували однозначних результатів впливу родіоли рожевої на динаміку клінічного стану пацієнтів із депресивними і тривожними розладами, явищами стресової дезадаптації та змінами когнітивних функцій. Однак переносимість фітозасобів на основі цієї рослини була визнана задовільною, а за результатами одного дослідження – навіть кращою, ніж за призначень сертраліну [15].

Згідно з даними Iovieno et al., рекомендовані дозування при використанні препаратів на

основі *Rhodiola rosea* L. коливаються від 100 до 680 мг на добу, зазвичай стандартизовані за вмістом не менше 3% розавінів та 0,8% салідрозиду. Застосування препаратів родіоли рожевої характеризується незначними побічними ефектами, переважно легкими та залежними від дози, як-от алергічні реакції, підвищена дратівливість, порушення сну, відчуття втоми або дискомфорту [13]. Незважаючи на обмеженість клінічних даних стосовно наслідків взаємодій з іншими ЛЗ, було зафіксовано випадок легкого серотонінового синдрому при комбінованому застосуванні *Rhodiola rosea* L. з пароксетином [16]. В цілому, використання фітозасобів на основі родіоли рожевої визнається перспективним в лікуванні пацієнтів із розладами настрою, особливо при станах, пов'язаних із фізичним або розумовим перенапруженням. Однак питання безпеки її поєднання зі стандартними антидепресантами залишається відкритим. З огляду на ризик розвитку серотонінового синдрому при використанні одночасно з трициклічними антидепресантами (ТЦА), селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та норадреналіну (СИЗСН), вказані комбінації потребують обережного підходу і проведення додаткових контрольованих клінічних досліджень [10].

В роботі Gao et al. оцінювали відносну безпеку та ефективність призначення капсул на основі *Rhodiola rosea* L. в терапії пацієнтів із великим депресивним розладом [17]. В рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 12 тижнів 100 пацієнтів було розподілено на три групи: перша група отримувала сертралін і плацебо; друга – сертралін і препарат на основі родіоли рожевої в дозі 0,6 г/добу; третя – сертралін і цей же фітозасіб у меншому дозуванні (0,3 г/добу). Результати засвідчили суттєве покращення стану пацієнтів за шкалами HAM-D (шкала депресії Гамільтона), BDI (індекс депресії Бека) та CGI (шкала клінічного загального враження) в обох групах осіб, які приймали ліки на основі родіоли рожевої. При цьому пацієнти, які

отримували вищу дозу фітопрепарату (0,6 г/добу), продемонстрували кращі показники порівняно з іншими групами. Згідно з отриманими даними, автори підтвердили ефективність антидепресивної дії та безпеку застосування капсул на основі родіоли рожевої у пацієнтів із депресивним розладом при дозуванні 0,3 або 0,6 г/добу протягом 12 тижнів. За висновками спостереження, використання зазначеного фітопрепарату в комбінації з сертраліном сприяло покращенню якості життя пацієнтів та зменшенню клінічних проявів депресивного розладу.

На противагу цьому, Woron et al. проводили оцінку розвитку побічних реакцій внаслідок міжлікарських взаємодій психотропних препаратів із рослинними ЛЗ та дієтичними добавками, що містять фітоекстракти. Було проаналізовано 147 історій пацієнтів із клінічною картиною розвитку побічних ефектів, зафіксованих внаслідок додавання фітозасобів до раніше призначеної фармакотерапії. Серед іншого було встановлено, що використання рослинних засобів на основі родіоли рожевої з різною частотою асоціюється зі значним ризиком фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з психотропними препаратами [6]. Зокрема, при комбінованому застосуванні з есциталопрамом спостерігались міалгії та шлуночкові аритмії; з флуоксетином і міртазапіном – порушення свідомості та прояви синдрому неспокійних ніг; з пароксетином – головний та суглобовий біль; з дулоксетином і сертраліном – діарея, жовтяниця та ознаки гепатотоксичності; з галоперидолом – міоклонус, гіпоглікемія та седація; з галоперидолом та оланзапіном – надмірна седація; з рисперидоном – кататонія, артралгія, нудота та діарея; з діазепамом – надмірна седація, делірій та запаморочення; з клоназепамом – гіпергідроз. На підставі отриманих даних автори дійшли висновку, що через ускладнення та небажані ефекти, які можуть виникати внаслідок таких поєднань, будь-якому рішення про включення до схеми комбінованої психофармакотерапії фітопрепаратів, в тому числі на основі *Rhodi-*

ola rosea L., має передувати ретельна оцінка безпеки з аналізом співвідношення користі та ризику.

Дослідження Helling et al., проведене *in vitro*, показало, що екстракти родіоли рожевої демонструють значну інгібуючу активність як щодо CYP3A4 (ключового ферменту метаболізму ліків), так і щодо Р-глікопротеїну (Р-gp), ефлюксного транспортера, який впливає на всмоктування та виведення ліків). Інгібуюча здатність була порівняною або навіть перевищувала таку для відомих інгібіторів, як-от флуоксетин [18]. Це вказує на потенційно високий ризик клінічно значущих лікарських взаємодій при одночасному застосуванні *Rhodiola rosea* з препаратами, які метаболізуються CYP3A4 або транспортуються Р-gp. Варіації в концентрації відомих активних компонентів між різними зразками рослини не корелювали з інгібуючою здатністю, що, на думку авторів дослідження, свідчить про можливу роль у цьому процесі інших неідентифікованих сполук.

Водночас Le et al. досліджували потенційно небезпечні взаємодії між рослинними препаратами і рецептурними ЛЗ, які застосовуються в лікуванні пацієнтів з нейропсихіатричними розладами [19]. Увагу дослідників було зосереджено на тринадцяти часто вживаних рослинах (селера, ехінацея, гінкго, женьшень, гідроксикат, кава, кратом, моринга, піперин, родіола, звіробій, аюрведична суміш на основі комміфори та валеріана), які можуть вступати в клінічно значущі фармакокінетичні і фармакодинамічні взаємодії з психотропними препаратами, призводячи до небажаних наслідків для пацієнтів. Автори дослідження наводять клінічний опис розвитку серотонінового синдрому у пацієнта з рецидивуючою депресією, який на тлі призначення пароксетину почав самостійно приймати фітозасіб на основі *Rhodiola rosea L.* Коментуючи описану міжлікарську взаємодію, дослідники підкреслюють серотонінергічну активність компонентів родіоли рожевої. Поєднання з СІЗЗС здатне фармакодинамічно прогнозовано сприяти розвитку серо-

тонінового синдрому, що підкреслює важливість уникнення одночасного застосування *Rhodiola rosea* з препаратами названої групи.

Bertuccioli et al. було проведено аналіз десяти найбільш поширених нутрицевтиків для оцінки потенційних взаємодій між їх рослинними компонентами та конвенційними ЛЗ. Автори дослідили 28 рослинних засобів. Результати показали, що лише для *Citrus paradisi* (грейпфрут) та *Rhodiola rosea* існують докази фармакологічних взаємодій *in vivo* [20]. Для решти 26 рослин докази взаємодії з конвенційними ліками були недостатніми, ґрунтувалися на дослідженнях *in vitro* або оцінці міжлікарських взаємодій в організмі тварин і потребували клінічного підтвердження. Висновки авторів підкреслюють обмеженість доказових клінічних даних про взаємодії рослинних препаратів з конвенційними ліками, що є важливим застереженням у прийнятті клінічних рішень.

В клінічному дослідженні Thu et al. аналізували вплив рослинного препарату *Rhodiola rosea L.* на активність ферментів CYP450, а саме CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4 [21]. У рандомізованому перехресному дослідженні за участю 13 здорових добровольців оцінювали застосування суміші, яка містила одноразові дози субстратів CYP (кофеїн, лозартан, омепразол, декстрометорфан та мідазолам), як з попереднім двотижневим прийомом комерційного продукту *Rhodiola rosea L.*, так і без нього. Через визначений період після вживання суміші у зразках крові визначали концентрацію препаратів та їх метаболітів, а також обчислювали метаболічні співвідношення як показник функціональної активності ферментів CYP. Отримані результати продемонстрували статистично достовірне зниження на 21% співвідношення EXP-3174/лозартан після попереднього застосування *Rhodiola rosea*, що, за твердженням дослідників, свідчило про зменшення метаболічної активності CYP2C9. Цей ефект спостерігався більш виражено у швидких метаболізаторів CYP2C9, ніж в осіб з

проміжною та повільною біотрансформацією. Щодо інших досліджуваних ферментів CYP, значних змін не було виявлено. На основі отриманих результатів автори визнали здатність родіоли рожевої інгібувати метаболічну активність CYP2C9 в організмі людини, що, незважаючи на помірний характер зафіксованого впливу, може бути клінічно важливим під час лікування препаратами-субстратами CYP2C9 з вузьким терапевтичним індексом, як-от фенітоїн, варфарин тощо.

Хоча дослідження *in vitro* мають певні обмеження і не завжди повністю відображають ситуацію в організмі людини, вони є важливим першим кроком у визначенні потенційних взаємодій між ЛЗ і рослинними препаратами. Xu et al. аналізом *in vitro* з використанням декстрометорфану як субстрату ферментів CYP450 було ідентифіковано дві основні сполуки родіоли рожевої, родіозин та родонін, які здатні неконкурентно інгібувати CYP2D6 з високою специфічністю що може мати наслідки для взаємодії з лікарськими засобами, які є субстратами вказаних ізоформ CYP450 [22]. В роботі Loretz et al. оцінювали інгібуючу здатність 29 рослинних добавок на ізофермент CYP3A4. В умовах, які імітують концентрацію речовини в кишечнику після перорального вживання, *Rhodiola rosea* продемонструвала менше 50% інгібуючої здатності щодо CYP3A4 [23]. Зважаючи на це, на відміну від деяких інших рослинних добавок, таких як зелений чай, валеріана та шандра, родіола рожева не є потужним інгібітором CYP3A4. Отже, ризик таких взаємодій для родіоли рожевої, пов'язаних з CYP3A4, є відносно низьким.

Альтернативне дослідження Kasprzyk et al. було присвячено оцінці потенціалу міжлікарських взаємодій салідрозиду, одного з основних компонентів *Rhodiola rosea* L. У той час як попередні дослідження з екстрактами родіоли виявили потенційні взаємодії з різними ферментами і транспортними білками, це дослідження, використовуючи біоінженерний салідрозид, ідентичний природному, продемонструвало відсутність суттєвого ризику міжлікарських взаємодій з ферментами CYP450 (CYP1A2, CYP2B6,

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4), ферментами MAO (MAO-A та MAO-B) та транспортними білками OATP (OATP1B1 та OATP1B3) при концентраціях, які перевищують очікувані рівні в плазмі після перорального прийому 60 мг [24]. Отримані авторами результати стверджують можливість безпечного використання салідрозиду в комбінації з іншими ЛЗ, які метаболізуються цими шляхами. Проте дане дослідження було зосереджене лише на оцінці впливу ізолюваного салідрозиду, а не комплексного екстракту *Rhodiola rosea* L., який містить ряд інших складових, потенційно здатних взаємодіяти з конвенційними ліками.

Отже, фітопрепарати на основі родіоли рожевої завдяки своїм адаптогенним, антидепресантним і протизапальним властивостям можуть сприяти активації процесів генералізованої адаптації в умовах дистресу. Це є важливим аспектом у веденні пацієнтів з розладами адаптації, психоневрологічними та низкою хронічних неінфекційних захворювань. Аналіз доступної наукової літератури свідчить про недостатність клінічних даних щодо ризиків побічних ефектів, пов'язаних із взаємодією препаратів *Rhodiola rosea* з традиційними ЛЗ. Хоча наявна інформація вказує на документовані ризики комбінованого застосування родіоли рожевої з окремими препаратами, зокрема психотропними засобами та непрямими антикоагулянтами.

Механізм взаємодії *Rhodiola rosea* з ЛЗ може бути зумовлений як фармакодинамічними (наприклад, потенціювання серотонінергічного ефекту при поєднанні з СИЗС), так і фармакокінетичними процесами (вплив на метаболізм і механізми транспорту ліків). Діючі компоненти рослини здатні інгібувати активність окремих ізоферментів CYP450, що може призвести до зміни плазматичної концентрації субстратів CYP2C9 (S-варфарин, флувастатин, розувастатин, нестероїдні протизапальні засоби, фенітоїн), CYP2D6 (β -адреноблокатори, пропafenон, мексилетин, кодеїн, флуоксетин, тіоридазин, клозапін, галоперидол, рisperидон тощо), CYP3A4

(вплив на біотрансформацію 50-60 % нині відомих конвенційних препаратів), а також транспортну активність Р-гр. Враховуючи зазначене, необхідно дотримуватися обережності та здійснювати ретельний моніторинг при одночасному застосуванні фітозасобів на основі *Rhodiola rosea* L. та конвенційних ЛЗ.

ВИСНОВКИ

1. Ефективність родіоли рожевої як антидепресанта, анксиолітика та засобу для покращення когнітивних функцій потребує додаткових досліджень через суперечливі дані. Хоча препарати на основі *Rhodiola rosea* зазвичай добре переносяться, існує значний ризик міжлікарських взаємодій, наприклад, з психотропними ліками (СІЗЗС, ТЦА), що може призвести до розвитку серотонінового синдрому, в тому числі за рахунок впливу на метаболізм ліків через СYP450 (СYP2C9, СYP2D6, СYP3A4), блокування активності Р-гр. Варіативність складу фітозасобів з *Rhodiola rosea* підвищує ризик взаємодій.
2. Перед застосуванням ЛЗ на основі родіоли рожевої обов'язковою є консультація лікаря, особливо за умов паралельного призначення інших препаратів, зокрема психотропних. Надаючи фармацевтичну опіку, фармацевти мають інформувати пацієнтів про потенційні взаємодії рослинних препаратів на основі *Rhodiola rosea*. Самостійне комбінування вказаних фітозасобів з антидепресантами та іншими психотропними ліками не рекомендоване. В цілому, необхідні подальші дослідження для поглибленого розуміння механізмів дії, ефективності та безпеки рослинного адаптогену, яким є *Rhodiola rosea* L.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автор цього рукопису підтверджує, що під час написання рукопису не було конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Tao H, Wu X, Cao J, Peng Y, Wang A, Pei J, et al. *Rhodiola* species: A comprehensive review of traditional use, phytochemistry, pharmacology, toxicity, and clinical study. *Med Res Rev* [Internet]. 2019 Sep 1;39(5):1779–850. DOI: 10.1002/med.21564.
2. Panossian A, Wikman G, Sarris J. *Rosenroot (Rhodiola rosea): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy.* *Phytomedicine.* 2010 Jun;17(7):481–93. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.02.002.
3. *Rhodiola rosea* rhizoma et radix - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/rhodiola-rosea-rhizoma-et-radix>
4. Ivanova Stojcheva E, Quintela JC. The Effectiveness of *Rhodiola rosea* L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions—Encouraging Clinical Evidence. *Molecules* [Internet]. 2022 Jun 17;27(12):3902. DOI: 10.3390/molecules27123902.
5. Health claims (art. 13) [Internet]. European Food Safety Authority. 2012. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/health-claims-art-13>
6. Woroń J, Siwek M. Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts. *Psychiatr Pol.* 2018 Dec 29;52(6):983–96. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/80998.
7. Firenzuoli F, Villa G, Firenzuoli F. *Rhodiola Rosea* L.: potential herbal-drug interactions in perioperative medicine. *J Clin Anesth* [Internet]. 2024 Oct;97:111544. DOI: 10.1016/j.jclinane.2024.111544.
8. Liu Y, Weng W, Gao R, Liu Y. New Insights for Cellular and Molecular Mechanisms of Aging and Aging-Related Diseases: Herbal Medicine as Potential Therapeutic Approach. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Dec 12;2019:1–25. DOI: 10.1155/2019/4598167.

9. Zhang P, Zhao H, Xia X, Xiao H, Han C, You Z, et al. Network pharmacology and molecular-docking-based strategy to explore the potential mechanism of salidroside-inhibited oxidative stress in retinal ganglion cell. *PloS one* [Internet]. 2024 May;19(7):e0305343. DOI: 10.1371/journal.pone.0305343.
10. Mischoulon D, Rapaport MH. Current Role of Herbal and Natural Preparations. *Antidepressants*. 2018;225–52. DOI: 10.1007/164_2018_152.
11. Sánchez IA, Cuchimba JA, Pineda MC, Argüello YP, Kočí J, Kreider RB, et al. Adaptogens on Depression-Related Outcomes: A Systematic Integrative Review and Rationale of Synergism with Physical Activity. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 28;20(7):5298–8. DOI: 10.3390/ijerph20075298.
12. Pu WL, Zhang MY, Bai RY, Sun LK, Li WH, Yu YL, Zhang Y, Song L, Wang ZX, Peng YF, Shi H, Zhou K, Li TX. Anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L.: A review. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020 Jan 1;121:109552. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109552.
13. Iovieno N, Dalton ED, Fava M, Mischoulon D. Second-tier natural antidepressants: Review and critique. *J Affect Disord*. 2011 May;130(3):343–57. DOI: 10.1016/j.jad.2010.06.010.
14. Hung SK, Perry R, Ernst E. The effectiveness and efficacy of *Rhodiola rosea* L.: A systematic review of randomized clinical trials. *Phytomedicine*. 2011 Feb;18(4):235–44. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.08.014.
15. Copley M, Banks AP, Boyle J. The Effects of *Rhodiola rosea* L. Extract on Anxiety, Stress, Cognition and Other Mood Symptoms. *Phytother Res* [Internet]. 2015;29(12):1934–9. DOI: 10.1002/ptr.5486.
16. Maniscalco I, Toffol E, Giupponi G, Conca A. Das Zusammenwirken von *Rhodiola rosea* (Eisenwurz) und Antidepressiva. [The interaction of *Rhodiola rosea* and antidepressants. A case report]. *Neuropsychiatr*. 2014 Nov 21;29(1):36–8. [in German]. DOI: 10.1007/s40211-014-0124-8.
17. Gao L, Wu C, Liao Y, Wang J. Antidepressant effects of *Rhodiola* capsule combined with sertraline for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Affect Disord*. 2020 Mar;265:99–103. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.065.
18. Hellum BH, Tosse A, Hoybakk K, Thomsen M, Rohloff J, Georg Nilsen O. Potent in vitro inhibition of CYP3A4 and P-glycoprotein by *Rhodiola rosea*. *Planta Med* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2021 Feb 1];76(4):331–8. DOI: 10.1055/s-0029-1186153.
19. Le TT, McGrath SR, Fasinu PS. Herb-drug interactions in neuropsychiatric pharmacotherapy – a review of clinically relevant findings. *Curr Neuropharmacol*. 2021 Aug 9;19. DOI: 10.2174/1570159X19666210809100357.
20. Bertuccioli A, Cardinali M, Di Pierro F, Magi S, Zonzini G. A Practical Perspective on the Use of Botanicals During the COVID-19 Pandemic: From Proven to Potential Interactions. *J Med Food*. 2022 Jan 1;25(1):1–11. DOI: 10.1089/jmf.2021.0062.
21. Thu OK, Spigset O, Nilsen OG, Hellum B. Effect of commercial *Rhodiola rosea* on CYP enzyme activity in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Nov 28;72(3):295–300. DOI: 10.1007/s00228-015-1988-7.
22. Xu W, Zhang T, Wang Z, Liu T, Liu Y, Cao Z, et al. Two potent cytochrome P450 2D6 inhibitors found in *Rhodiola rosea*. *Die Pharmazie* [Internet]. 2013 Dec;68(12):974–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24400445/>
23. Loretz C, Ho MCD, Alam N, Mitchell W, Li AP. Application of Cryopreserved Human Intestinal Mucosa and Cryopreserved Human Enterocytes in the Evaluation of Herb-Drug Interactions: Evaluation of CYP3A Inhibitory Potential of Grapefruit Juice and Commercial Formulations of Twenty-Nine Herbal Supplements. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2020 Oct 1;48(10):1084–91. DOI: 10.1124/dmd.120.000033.
24. Kasprzyk PG, Tremaine L, Fahmi OA, Weng JK. In Vitro Evaluation of the Potential for Drug Interactions by Salidroside. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Mar 26];15(17):3723. DOI: 10.3390/nu15173723.

EFFICACY, SAFETY AND DRUG INTERACTIONS OF
RHODIOLA ROSEA L.
(literature review)

Baida M.V., Derkach S.O.

Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Background. Herbal remedies based on *Rhodiola rosea L.* are known for their adaptogenic, antidepressant, and anti-inflammatory properties. However, the potential for drug-herb interactions between these plant-based products and conventional medications highlights the need for a systematic review of the safety data regarding the use of *Rhodiola rosea*.

Aim: to conduct a systematic analysis of scientific evidence on the efficacy and safety of *Rhodiola rosea L.*-based preparations, with a particular focus on the potential for drug interactions with conventional medications.

Materials and methods. A systematic review analyzed 22 of the most relevant studies selected from 36 sources published between 2010 and 2024, addressing the efficacy and safety of *Rhodiola rosea*-based preparations in the context of drug-herb interactions. The selection criteria included studies that directly assessed the clinical safety of using *Rhodiola rosea L.* phytopreparations in combination with conventional medications.

Results. *Rhodiola rosea* is recognized as a potent herbal adaptogen. However, its efficacy in treating patients with depressive disorders, anxiety, and cognitive impairments remains a subject of scientific debate. Nevertheless, *Rhodiola rosea*-based preparations are often noted for their good tolerability, which is a critical factor for long-term use. Particular attention should be given to the potential interactions of *Rhodiola rosea* with psychotropic drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and tricyclic antidepressants, given the risk of serotonin syndrome. Another important aspect is the pharmacokinetics of these interactions. Studies of isolated salidroside (one of the primary components of the plant) showed no significant interactions with CYP450 enzymes. However, *Rhodiola rosea* extracts contain a mixture of biologically active substances, complicating precise predictions of their effects and increasing the risk of unwanted interactions. *Rhodiola rosea*-based preparations may influence the metabolism of other drugs by inhibiting cytochrome P450 enzymes, particularly CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, and the activity of the P-gp transporter.

Conclusion. The analysis highlights the importance of further research to fully understand the efficacy and safety of *Rhodiola rosea L.*, especially in the context of combined pharmacotherapy and potential drug-herb interactions.

Key words: *Rhodiola rosea L.*, herbal-drug interactions, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4.

ДО 180-РІЧЧЯ КАФЕДРИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Столиця України Київ домоглася свого першого Університету лише у 1834 році, медичний факультет при ньому було засновано у 1841 році, а з 1845 р. розпочала роботу кафедра патологічної анатомії із загальною патологією. Завідував нею до 1853 рр. учень М.І. Пирогова – М.І. Козлов, а з 1854 по 1869 р. – відомий патолог і терапевт Ю.І. Мацон.

У 1869 р. у відповідності до університетського статуту, прийнятого з 1863 р., було засновано самостійну кафедру загальної патології. Її першим професором і завідувачим, за рекомендацією Роберта Вірхова, був обраний Ніканор Адамович Хржонщевський, вихованець Казанського університету, доцент курсу гігієни та загальної патології, засновник кафедри гістології, ембріології та порівняльної анатомії Харківського університету.

У 1888 р. кафедру очолив випускник медичного факультету Київського університету Володимир Валеріанович Підвисоцький (1857-1913 рр.), якого вважають фундатором української школи патофізіологів. Серед його учнів був і О.О. Богомолець, який прийшов на кафедру патофізіології ще на 1 курсі. У 1900-1922 рр. кафедру очолював відомий патофізіолог, проф. Володимир Карлович Ліндеман. З 1910 р. В.К. Ліндеман був одночасно і завідувачем кафедри, і директором Київського бактеріологічного інституту (зараз НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського МОЗ України). На початку I світової війни він організував роботу Комісії з протихімічного захисту (згодом – санітарно-хімічний інститут, а зараз Інститут фармакології і токсикології АМН України).

Після В.К. Ліндемана у 1922 р. кафедру очолив його учень, випускник університету св. Володимира – Микола Панфілович Вашетко. Під час I світової війни він працював військовим лікарем, брав активну участь у становленні українських лікарських організацій, був секретарем комісії з підготовки II Всеукраїнського з'їзду лікарів.

У 1931 р. кафедру очолив професор Євген Олександрович Татаринів, який одночасно працював у Інституті експериментальної біології та патології (директор – академік О.О. Богомолець). Тісний контакт із вчителем визначив характер плідної наукової діяльності кафедри. Матеріали наукових розробок кафедри використані професором Є.О. Татаринівим при написанні розділів “Патологія клітини і тканини”, “Вчення про імунітет”, “Патологія крові” трьохтомного керівництва з патологічної фізіології, що вийшла за редакцією О.О. Богомольця у 1933 і 1940 рр. Професор Є.О. Татаринів очолював Учену медичну раду і Українське товариство патологів, був деканом лікувального факультету, керував відділом науки Київського медичного інституту. Після його смерті у 1950 р. на посаду завідувача кафедри було обрано академіка Василя Павловича Комісаренко – учня О.О. Богомольця, фахівця в галузі ендокринології та обміну речовин, що завідував відділом в Інституті фізіології імені О.О. Богомольця. У 1955 р. В.П. Комісаренко заснує в Києві Науково-дослідний інститут ендокринології та обміну речовин, а завідувачем кафедри стає ще один учень О.О. Богомольця академік Микола Миколайович Сиротинин – всебічно освічений вчений, який розробляв велике коло питань медицини і біології.

У 1960 р. на посаду завідувача було обрано професора Миколу Никифоровича Зайка, який до того завідував Одеською кафедрою патофізіології. За 57 років наукової і педагогічної діяльності професор М.Н. Зайко підготував 36 кандидатів і 23 докторів наук. Основний науковий напрямок діяльності професора М.Н. Зайка – проблема нервової трофіки, нейрогенних дистрофій і проникності судинної стінки, був нагороджений премією імені О.О. Богомольця. За редакцією М.Н. Зайка в 1977 р. був виданий третій в історії кафедри підручник з патологічної фізіології, за

який авторський колектив був удостоєний звання лауреата Державної премії України. Почесним обов'язком кафедри є проведення щорічних наукових читань, присвячених пам'яті академіка О.О. Богомольця, які почалися з 1974 р. за ініціативи професора М.Н. Зайка.

З 1986 – 2008 рр. кафедру очолював учень М.Н. Зайка професор Юрій Вікторович Биць – випускник Київського медінституту. У докторській дисертації їм було сформульовано “енергодефіцитну” концепцію патогенезу артеріосклерозу менкебергівського типу, розроблено його експериментальну модель, її матеріали лягли в основу монографії “Порівняльно-патолофізіологічні аспекти енергозабезпечення судинної стінки” (1999 р.). У 1995 р. колектив авторів за редакцією М.Н. Зайка і Ю.В. Биць перевидав підручник “Патофізіологія” українською мовою. У 2001 р. був виданий “Посібник до практичних занять з патологічної фізіології”, а в 2008 р. – видане друге перероблене і доповнене видання підручника “Патофізіологія”. Ю.В. Биць був деканом 2-го медичного факультету, керівником ЦНІЛ, деканом факультету підвищення кваліфікації викладачів, членом-кореспондентом АПН України, заслуженим працівником освіти.

З 2009 по 2018 р. кафедру очолював професор Микола Васильович Кришталь. Головні напрямки наукової діяльності – дослідження нервової та ендокринної регуляції нирок та ендокринних залоз, водно-електролітного та кислотно-основного стану організму. За його редакцією вийшли з друку оновлені та доповнені видання підручника «Патофізіологія» 2010, 2015, 2017 рр.), “Pathophysiology” (Kyiv, “AUS Medicine Publishing”, 2017).

З 2018 р. кафедрою завідувала професорка Тетяна Іванівна Панова. Головні напрямки наукової діяльності – нейрофізіологічні механізми розвитку та пригнічення потягу до аддиктивних речовин (алкоголю, опіоїдів).

З 2022 року кафедру очолив професор Сергій Володимирович Зябліцев, учень професора Е.Ф. Барінова та член-кореспондента НАМН України В.М. Єльського. Основні напрямки наукової діяльності – вивчення патофізіології нейроендокринної системи при травматичній хворобі, експериментальна корекція черепно-мозкової травми, цукровий діабет і молекулярно-генетичні дослідження. С.В. Зябліцев є автором більш 500 наукових робіт, в тому числі 12 монографій, низки учбових посібників з патофізіології (2008-2023 р.р.). Підготував 12 кандидатів медичних наук, має активну громадську позицію, є віце-президентом Наукового товариства патофізіологів України та головним вченим секретарем ГО «Національна академія наук вищої освіти України».

Основними науковими напрямками на кафедрі є вивчення механізмів та експериментальної корекції черепно-мозкової травми (проф. Зябліцев С.В., асп. Худoley С.О., ас. Александренко Н.О. і Федько К.О.), посттравматичної епілепсії (ас. Ліходієвський В.В.), цукрового діабету та його ускладнень (проф. Зябліцев С.В., ас. Нагорний О.В., асп. Жупан Д.Б., Водяник В.В. і Водяник К.В.). За останні роки на кафедрі захищено 4 дисертації на здобуття ступеню доктора філософії, у 2025 році 4 аспіранта виконують дисертаційні дослідження.

Серед основних досягнень кафедри можна відзначити створення та постійне вдосконалення робочих програм викладання патофізіології для здобувачів вищої освіти за напрямками стоматологія, медицина, педіатрія, медична психологія, фармація, фізична терапія, лабораторна діагностика; створення методичних рекомендацій та посібників для практичних занять і самостійної роботи по кожній темі для всіх спеціальностей українською та англійською мовами; створення та оновлення циклу лекцій у форматах презентацій та відео по всіх темах; проведення комплексної підготовки на лекціях і практичних заняттях до інтегрованого тестового іспиту «Крок-1» із залученням комп'ютерного класу; видання підручника з підготовки до іспиту «Крок-1» (2025 р.); видання науково-медичного журналу «Медична наука України», що входить до списку В ДАК МОН України; активна робота наукового гуртка кафедри, започатковане щорічне проведення інтелектуального творчого конкурсу «Брейн-ринг» з патофізіології; створені тематичні групи з вивчення нейропатофізіології (Neuropathology NMU) і молекулярної біології.



Колектив кафедри, жовтень 2025 року

Зліва направо: 1-й ряд – ст. викладач, завуч кафедри Перепелиця Ю.В., доцент Репецька Г.Г., ст. лаборант Васько Н.М., ст. викладач Цветкова М.М., проф., завідувач кафедри Зябліцев С.В., лаборант Шаменко Є.П.
2-й ряд – доценти Глазков Е.О., Рубан Е.В., Тимченко М.Д., ст. лаборант Кліментьєва Л.Г., асистенти Александренко Н.О., Волкова Ю.В., прибиральниця Петришина М.М.
3-й ряд – ст. викладач Нагорний О.В., асистент Федько К.О.