

ISSN: 2664-472X
e-ISSN: 2664-4738
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026>

O.O. Bogomolets National Medical University

MEDICAL SCIENCE OF UKRAINE

Founded in 2005
Frequency: Four issues per year

Vol. 22, No. 1

Kyiv – 2026

ISSN: 2664-472X
e-ISSN: 2664-4738
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

МЕДИЧНА НАУКА УКРАЇНИ

Заснований у 2005 році
Випускається 1 раз на квартал

Том 22, № 1

Київ – 2026

Founder and publisher: O.O. Bogomolets National Medical University

Year of foundation: 2005

*Recommended for printing and distribution
via the Internet by the Academic Council
of Bogomolets National Medical University
(protocol No.10 dated 03/24/2025)*

**Certificate of state registration:
KB № 21521-11421 IIP dated 18.08.2015**

The journal "Medical Science of Ukraine" is included in category "B" – the list of peer-reviewed academic publications of Ukraine recommended for the publication of dissertation materials for obtaining the academic degrees of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences (equivalent to PhD), and Doctor of Philosophy in the field of knowledge I Healthcare and Social Welfare, cluster Biology, Biotechnology, Medicine and Rehabilitation (in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine "On Amendments to the Procedure for Forming the List of Scientific Professional Publications of Ukraine" No. 56 dated 01/19/2026), in the following specialties:

- I1 (221) – Dentistry;
- I2 (222) – Medicine;
- I3 (228) – Pediatrics;
- I4 (225) – Medical Psychology;
- I6 (224) – Medical Diagnostic and Treatment Technologies;
- I7 (227) – Therapy and Rehabilitation;
- I9 (229) – Public Health.

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 26.11.2020, No. 1471 (Annex 3, item 44)

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 13.03.2017, No. 374

Resolution of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine dated 18.11.2009, No. п 1-05/5

**Journal is presented in international scientometric databases,
repositories and scientific systems:**



Editors office address:

O.O. Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine

E-mail: msu@medjournal.org.ua

<https://nmuofficial.com/zhurnal-medychna-nauka-ukrayiny/>

Засновник і видавець: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Рік заснування: 2005

*Рекомендовано до друку та поширення
через мережу Інтернет Вченою радою
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
(протокол №10 від 24.03.2025 р.)*

Державна реєстрація:
КВ № 21521-11421ПР від 18.08.2015

Журнал «Медична наука України» включено в категорію «Б» – перелік наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та доктора філософії у галузі знань І Охорона здоров'я та соціальне забезпечення, кластер Біологія, біотехнології, медицина та реабілітація (згідно Наказу МОН України «Про внесення змін до Порядку формування Переліку наукових фахових видань України» №56 від 19.01.2026 р.), спеціальності:

- I1 (221) – Стоматологія;
- I2 (222) – Медицина;
- I3 (228) – Педіатрія;
- I4 (225) – Медична психологія;
- I6 (224) – Технології медичної діагностики та лікування;
- I7 (227) – Терапія та реабілітація;
- I9 (229) – Громадське здоров'я.

Наказ Міністерства освіти та науки України від 26.11.2020, № 1471 (Додаток 3, пункт 44)

Наказ Міністерства освіти та науки України від 13.03.2017, № 374

Постанова Президії Вищої Атестаційної Комісії України від 18.11.2009, № п 1-05/5

Журнал представлено у міжнародних наукометричних базах даних,
репозитаріях та пошукових системах:



Адреса редакції:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна

E-mail: msu@medjournal.org.ua

<https://nmuofficial.com/zhurnal-medychna-nauka-ukrayiny/>



Editorial Board

Editor-in-Chief

Oleksandr Naumenko	Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS and NAPS of Ukraine, Honoured Doctor of Ukraine, O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine
--------------------	---

Deputy Editor

Serhiy Zyablitshev	Doctor of Medical Sciences, Professor, O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine
--------------------	---

Executive Secretary of the Editorial Board

Yana Ushko	PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Higher Educational Institution "Academy of Recreational Technologies and Law", Ukraine
------------	---

Scientific Editors by Specialty

I1 (221) – Stomatology

Andriy Kopchak	Doctor of Medical Sciences, Professor, Honoured Doctor of Ukraine, Director of the Educational and Scientific Institute of Dentistry, O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine
----------------	--

I2 (222) – Medicine

Yuriy Dumansky	Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine
----------------	--

I3 (228) – Pediatrics

Oksana Vygovska	Doctor of Medical Sciences, Professor, O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine
-----------------	---

I4 (225) – Medical Psychology

Olena Khaustova	Doctor of Medical Sciences, Professor, O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine
-----------------	---

I6 (224) – Medical Diagnostics and Treatment Technologies

Larysa Natrus	Doctor of Medical Sciences, O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine
---------------	--

I7 (227) – Therapy And Rehabilitation

Dariya Popovych	Doctor of Medical Sciences, Professor, Ternopil National Medical University named after I. Horbachevsky, Ukraine
-----------------	--

I9 (229) – Public Health

Serhiy Omelchuk	Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine
-----------------	--

National Members of the Editorial Board

Oksana Boyarchuk	Doctor of Medical Sciences, Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine
Olena Dyadyk	Doctor of Medical Sciences, Professor, P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Ukraine
Volodymyr Krasnov	Doctor of Medical Sciences, Professor, P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Ukraine
Serhiy Mogilevskyi	Doctor of Medical Sciences, Professor, P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Ukraine
Serhiy Pavlov	Doctor of Biological Sciences, Professor, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine
Galyna Pylyagina	Doctor of Medical Sciences, Professor, P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Ukraine
Mykhailo Myroshnychenko	Doctor of Medical Sciences, Professor, Kharkiv National Medical University, Ukraine
Mykola Khaitovych	Doctor of Medical Sciences, Professor, O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine
Kyrylo Chaly	Doctor of Physical and Mathematical Sciences, PhD in Engineering (Japan), Professor, P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Ukraine
Serhiy Shtrygol	Doctor of Medical Sciences, Professor, National Pharmaceutical University, Ukraine

International Members of the Editorial Board

Marek Konop	PhD, Associate Professor, Associate Professor, Medical University of Warsaw, Poland
Martin Vokurka	Doctor of Medical Sciences, Professor, Charles University, Czech Republic



Редакційна колегія

Головний редактор

Олександр Наumenко | доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН та НАПН України, заслужений лікар України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Заступники головного редактора

Сергій Зябліцев | доктор медичних наук, професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Відповідальний секретар редколегії

Яна Ушко | кандидат біологічних наук, доцент, Заклад вищої освіти «Академія рекреаційних технологій і права», Україна

Наукові Редактори за Спеціальністю

11 (221) – Стоматологія

Андрій Копчак | доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, директор Навчально-наукового інституту стоматології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

12 (222) – Медицина

Юрій Думанський | доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, Україна

13 (228) – Педіатрія

Оксана Виговська | доктор медичних наук, професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

14 (225) – Медична Психологія

Олена Хаустова | доктор медичних наук, професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

16 (224) – Технології Медичної Діагностики та Лікування

Лариса Натрус | доктор медичних наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

17 (227) – Терапія та Реабілітація

Дарія Попович | доктор медичних наук, професор, Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського, Україна

19 (229) – Громадське Здоров'я

Сергій Омельчук | доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Національні члени редколегії

Оксана Боярчук | доктор медичних наук, професор, Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського, Україна

Олена Дядик | доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Володимир Краснов | доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Сергій Могілевський | доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Сергій Павлов | доктор біологічних наук, професор, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Галина Пилягіна | доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Михайло Мирошніченко | доктор медичних наук, професор, Харківський національний медичний університет, Україна

Микола Хайтович | доктор медичних наук, професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Кирило Чалий | доктор фізико-математичних наук, PhD в інженерії (Японія), професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Сергій Штриголь | доктор медичних наук, професор, Національний фармацевтичний університет, Україна

Міжнародні члени редколегії

Коноп Марек | доктор філософії, доцент, Варшавський медичний університет, Польща

Мартін Вокурка | доктор медичних наук, професор, Карловий університет, Чеська Республіка



Contents

CLINICAL MEDICINE

Wisal Abdulrhman Salem

Assessment of adipokines and cytokines as predictive biomarkers for metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome patients 9

V.D. Moskaliuk, I.I. Kravchuk, Yu.O. Randiuk

Clinical features of onychomycosis of the foot in HIV-infected patients receiving anti-retroviral therapy 17

I.M. Petrenko

Effectiveness of orbital soft tissue reconstruction using an intraorbital implant in anophthalmic syndrome 24

A.V. Serdyuk

Serum L- and E-selectins as predictors of severity and rapid progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes 32

O.O. Diadyk, P.V. Kravchuk

Morphological features of musculoaponeurotic edges of hernia defect in parastomal hernias and fixation of mesh implant 42

O. Horokhivska

Macular edema after cataract phacoemulsification in diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus 48

K.P. Chyzyh

Antibiotic resistance profile of gram-negative sepsis pathogens in cardiac surgery patients 56

M. Havrylenko, R. Spuziak

Clinical and functional features of post-COVID conditions in multimorbid oncological patients at the stage of preparation for special treatment 63

THEORETICAL MEDICINE

D.S. Ziablitshev, V.V. Mykhailovska, A.I. Kurchenko

Epithelial barrier dysfunction in Experimental acute lung injury: Changes in Zonula Occludens-1 protein expression 78

H.B. Kulynych, I.P. Klishch

Morphological and morphometric changes in the cerebellar cortex of rats with cisplatin-induced neurotoxicity and prophylactic administration of pioglitazone 86

I.V. Poladych, S.I. Savosko, O.M. Grabovyi, D.O. Govsieiev

Morphological changes in the placenta under conditions of vitamin D₃ deficiency in experimental preeclampsia in rats 95

N.P. Polyvanova, I.V. Savytskyi, M.O. Ostapets

Disorders of the humoral immune link in arterial hypertension associated with metabolic syndrome (experimental study) 102

K.O. Usenko, D.I. Yevstifeiev, G.V. Zaychenko, V.M. Hanyuk

Retinal neurodegeneration mirrors systemic metabolic phenotypes: Divergent cytomorphometric signatures of sird-like atrophy versus sidd-like edema in experimental diabetes 106

STOMATOLOGY

A.O. Melnyk, I.A. Lazarev, O.A. Kaniura, A.V. Kopchak, V.V. Filonenko

Comparative analysis of the stress-deformation state of the maxillofacial region under the action of static loads caused by tongue pressure in normal and with an increase in its size 117

D.O. Komarov, O.Yu. Stoian

Enzyme markers of periodontal tissue remodeling activity and the immunological profile of saliva in adolescents with juvenile idiopathic arthritis 125

V. Kosenko

Dental health as a component of public health: The problem of intersectoral interaction between dentists and primary care 133

PUBLIC HEALTH

I. A. Kostiuk, K.L. Kosyachenko

Hospital-based health technology assessment as a tool for managerial decision-making: Methodological analysis 145

O.V. Pechak

Clinical audit of antibiotic therapy in a hospital setting: a retrospective analysis of 48-hour antibiotic review practice 153

MEDICAL PSYCHOLOGY

O. Buznytska, D. Matiushenko

Hospital-based health technology assessment as a tool for managerial decision-making: Methodological analysis 160

REVIEWS

H.V. Mostbauer

Natriuretic peptides in the context of heart failure (literature review) 166

Y.O. Kyrylenko, S.V. Ziablitshev

Carcinogenic consequences of missile and drone strikes in Ukraine: Fuel toxicology, mechanisms of carcinogenesis, and cancer incidence forecast (literature review) 179

M. Bortnyi

Computer vision as a tool for optimising the early diagnosis of abdominal organ diseases 194



Зміст

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

В. А. Салем

Оцінка адипокінів та цитокінів як прогностичних біомаркерів метаболічного синдрому у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників 9

В. Д. Москалюк, І. І. Кравчук, Ю. О. Рандюк

Клінічні особливості оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримують антиретровірусну терапію 17

І. М. Петренко

Ефективність реконструкції м'яких тканин орбіти з використанням інтраорбітального імпланту при анофтальмічному синдромі 24

А. В. Сердюк

Сироваткові L- та E-селектини як предиктори тяжкості та швидкого прогресування діабетичної ретинопатії при діабеті 2 типу 32

О. О. Дядик, П. В. Кравчук

Морфологічні особливості м'язово-апоневротичних країв гризового дефекту при парастомальних грижах та фіксація сітчастого імплантату 42

О. Т. Горохівська

Макулярні набряки після факоемультіфікації катаракти при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу 48

К. П. Чиж

Профіль антибіотикорезистентності збудників грамнегативного сепсису у кардіохірургічних пацієнтів 56

М. Гавриленко, Р. Спужак

Клініко-функціональні особливості постковідних станів у мультиморбідних онкологічних пацієнтів на етапі підготовки до спеціального лікування 63

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Д. С. Зяблицев, В. В. Михайловська, А. І. Курченко

Дисфункція епітеліального бар'єра при експериментальному гострому пошкодженні легень: зміни експресії протеїну Zonula Occludens-1 78

Г. Б. Кулинич, І. П. Кліщ

Морфологічні та морфометричні зміни кори мозочка щурів при цисплатин-індукованій нейротоксичності та профілактичному введенні піоглітазону 86

І. В. Поладич, С. І. Савосько, О. М. Грабовий, Д. О. Говсєєв

Морфологічні зміни плаценти за умов дефіциту вітаміну D₃ при експериментальній прееклампсії у щурів 95

Н. П. Поліванова, І. В. Савицький, М. О. Остапеч

Порушення гуморальної ланки імунітету при артеріальній гіпертензії, асоційованій із метаболічним синдромом (експериментальне дослідження) 102

К. О. Усенко, Д. І. Євстифєєв, Г. В. Зайченко, В. М. Ганюк

Нейродегенерація сітківки при системних метаболічних фенотипах: різні цитоморфометричні ознаки sigd-подібної атрофії проти sidd-подібного набряку при експериментальному діабеті 106

СТОМАТОЛОГІЯ

А. О. Мельник, І. А. Лазарєв, О. А. Канюра, А. В. Копчак, В. В. Філоненко

Порівняльний аналіз напружено-деформованого стану щелепно-лицевої ділянки під дією статичних навантажень, спричинених тиском язика в нормі і при збільшенні його розміру 117

Д. О. Комаров, О. Ю. Стоян

Активність ферментів-маркерів ремоделювання тканин пародонту та імунологічний профіль ротової рідини у пацієнтів підліткового віку, що хворіють на ювенільний ідіопатичний артрит 125

В. Косенко

Стоматологічне здоров'я як складова громадського здоров'я: проблема міжсекторальної взаємодії стоматологів і первинної ланки 133

ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

І. А. Костюк, К. Л. Косяченко

Госпітальна оцінка медичних технологій як інструмент прийняття управлінських рішень: методологічний аналіз 145

О. В. Печак

Клінічний аудит антибіотикотерапії в умовах стаціонару: ретроспективний аналіз практики 48-годинного перегляду антибіотикотерапії 153

МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

О. В. Бузницька, Д. В. Матюшенко

Роль психоемоційних факторів у розвитку порушень харчової поведінки серед молоді в умовах війни в Україні 160

ОГЛЯДИ

Г. В. Мостбауер

Натрійуретичні пептиди в контексті серцевої недостатності (огляд літератури) 166

Є. О. Кириленко, С. В. Зяблицев

Канцерогенні наслідки ракетних та дронних ударів в Україні: токсикологія палив, механізми канцерогенезу та прогноз онкозахворюваності (огляд літератури) 179

М. Бортний

Комп'ютерне бачення як інструмент оптимізації ранньої діагностики захворювань органів черевної порожнини 194

**Wisal Abdulrhman Salem***

College of Dentistry, University of Basrah, Basrah, Iraq

<https://orcid.org/0000-0003-4865-898X>

Assessment of adipokines and cytokines as predictive biomarkers for metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome patients

Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a multifactorial endocrine condition that affects roughly 10-15% of women of reproductive age, and one of the most frequent ovarian pathologies in the world.

Aim: to determine the predictive value of adipokines and inflammatory cytokines as predictive biomarkers of metabolic syndrome in women with PCOS.

Materials and methods. The cross-sectional research was performed from 10 January 2025 to 15 November 2025, involved 100 women (75 PCOS, 25 controls). Qualified participants consisted of healthy 18 to 40 years old women. Adipokines and cytokines in blood samples were determined by ELISA during fasting, lipid profile was determined by spectrophotometry, and glucose was determined by spectrophotometry. Waist circumference, blood pressure and BMI were evaluated and metabolic syndrome was harmonized as defined.

Results. The patients of PCOS had a high BMI, waist circumference, blood pressure, and fasting glucose relative to controls and a low level of HDL-C. The components of metabolic syndrome were significantly higher in PCOS, particularly, central obesity and dyslipidemia. Adiponectin was low, whereas, leptin, TNF- α , and IL-6 were highly increased in PCOS with MetS. These biomarkers were strongly correlated with metabolic parameters and logistic regression found low adiponectin, high leptin, TNF- α , IL-6 and high BMI as significant predictors of metabolic syndrome.

Conclusion. The imbalance of adipokines caused by obesity and the high level of inflammatory cytokines are essential factors that contribute to metabolic syndrome in PCOS. Low adiponectin and high leptin, TNF- α , and IL-6 are known to interfere with insulin signaling and lipid metabolism, which is why they are very predictive of metabolic deterioration.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Metabolic Syndrome, Adipokines, Cytokines, Biomarkers.

INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is among the most frequent endocrine and metabolic disorders of women of reproductive age and when identified globally, its prevalence is between 6 and 20 per cent, depending on diagnostic criteria and the population under investigation. PCOS is a hyperandrogenic, ovulatory dysfunctional, and polycystic ovarian morphology disorder, which is becoming increasingly understood as a complicated systemic disorder that goes way beyond reproductive abnormalities [1]. The percentage of PCOS women experiencing metabolic imbalances such as insulin resistance, dyslipidemia, obesity and high blood pressure are indicative of a spectrum of similarities with metabolic syndrome (MetS).

MetS is a group of interrelated metabolic abnormalities that in combination lead to an increased risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and chronic inflammatory conditions. The clinical implications of PCOS and MetS coexistence are significant because women with a combination of PCOS and MetS have worse metabolic and cardiovascular risks in comparison to women with PCOS [2,3]. Recent findings indicate that the key mechanisms of association between PCOS and metabolic imbalances are low-grade chronic inflammation and dysfunction of adipose tissue.

Adipose tissue is now being considered an active endocrine gland that secretes diverse bioactive molecules together in one group known as adipokines [4].

Suggested Citation:

Salem WA. Assessment of adipokines and cytokines as predictive biomarkers for metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome patients. Med Sci Ukr. 2026;22(1):9–16. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.01>

*Corresponding author (wisal.salem@uobasrah.edu.iq)



They are adiponectin and leptin that have significant parts in energy regulation, insulin responsiveness, and inflammatory functions. Simultaneously, inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) play a role in metabolic impairment affecting the system by disrupting insulin signaling pathways and lipid metabolism. Excessive regulation of these adipokines and cytokines, which in many cases is caused by visceral obesity, has been hypothesized as a major cause of the increased metabolic risk reported in women with PCOS [5,6].

One of the most numerous adipokines is adiponectin with its anti-inflammatory and insulin-sensitizing effect. Ironically, it decreases with an increase in adiposity, and thus, it is an excellent negative biomarker of metabolic inefficiency. Insulin resistance, dyslipidemia and central obesity have all been linked to low adiponectin levels, and in a number of studies, much lower adiponectin levels have been reported in PCOS patients [7,8].

On the other hand, leptin or the indicator of body fat mass tends to increase in obese patients and has been attributed to the occurrence of leptin resistance or the inability to respond to the presence of high levels of the hormone. Hyperleptinemia has been associated with reduced reproductive activity, chronic inflammation, and metabolism, which are prevalent in PCOS [9]. Cytokine-based inflammatory factors also have significant roles in metabolism. TNF- α is a pro-inflammatory cytokine secreted by adipose tissue, which interferes with insulin receptor signaling, stimulates lipolysis, and increases oxidative stress, and is a possible cause of insulin resistance in PCOS [10].

Another important cytokine is IL-6, which has complicated metabolic mechanisms: despite the possibility of both proinflammatory and anti-inflammatory actions, the permanent increase in IL-6 concentration is closely linked to hypertriglyceridemia, fatty liver, and insulin resistance. PCS women often exhibit increased blood concentrations of TNF-2 and IL-6 which also confirms the hypothesis that inflammation plays an important role in the metabolic phenotype of PCOS [11]. Since metabolic syndrome is a major adverse health outcome in women with PCOS, early detection of women at increased metabolic risk is critical to interventions. Conventional metabolic indicators such as glucose, lipids and anthropometric measurements are helpful but might not be able to explain the pathophysiological mechanisms [12]. In turn, adipokines and cytokines are becoming the topic of attention as possible predictive biomarkers of MetS in PCOS that provide more in-depth understanding of the interplay between obesity, inflammation, and insulin resistance [12].

Nonetheless, regardless of the increasing interest, results of the research studies are rather heterogeneous, which could be explained by the differences in the study design, ethnicity, PCOS types, and

laboratory techniques [13]. The proposed study will assess the chosen adipokines and inflammatory cytokines as the possible predictive biomarkers of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome, and it will identify their relationship with the key metabolic risk factors.

Aim: to determine the predictive value of adipokines and inflammatory cytokines as predictive biomarkers of metabolic syndrome in women with PCOS.

MATERIALS AND METHODS

The study was a cross-sectional study that was carried out at the Al-Habboubi Teaching Hospital in Iraq between 10 January 2025 and 15 November 2025, and involved 100 women including 75 PCOS and 25 healthy women. Women between the ages of 18 and 40 years without any chronic endocrine or metabolic diseases were included and those with thyroid disorders, diabetes mellitus, Cushing syndrome, acute infections and both new hormonal and corticosteroid therapy were excluded. Blood samples of venous origin were taken following an overnight fast by use of aseptic methods, centrifuged and stored in the refrigerator at a temperature of -20 C until it was to be used. The ELISA kits of adiponectin, leptin, TNF- α , IL-6 were used to quantify adipokines and cytokines (adiponectin, leptin, TNF- α , IL-6), using commercial kits of BioTechne, USA and the lipid profile and fasting glucose were quantified spectrophotometrically using commercial kits of BioLabo, France according to the instructions of the manufacturers. The waist circumference, which is an indicator of central obesity, was determined as half-way between the lower costal margin and the iliac crest using a non-stretch measuring tape. A calibrated digital sphygmomanometer was used to measure blood pressure following some rest. The formula $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$ was used to compute body mass index (BMI). The metabolic syndrome diagnosis was determined on the international harmonized criteria to meet three or more metabolic elements, such as central obesity, altered fasting glucose, dyslipidemia, or greater blood pressure. The laboratory procedures were subjected to standardized quality-controlling measures in order to make them reliable and reproducible.

The analysis of data was done with the help of the SPSS version 26. Continuous variables were checked on their normality and were represented as mean SD or median (IQR) and categorical variables were presented as frequencies and percentages. The t-test or ANOVA was used to show comparisons among groups with normally distributed data and MannWhitney U or Kruskal Wallis tests with non-normally distributed data. The Chi-square test was used to test categorical variables. Pearson or Spearman coefficients were used to determine the correlations and binary logistic regression was used to determine the predictors of metabolic syndrome. A p-value lower than 0.05 was deemed as significant.

RESULTS

Comparison of demographic and metabolic parameters between women with PCOS (n = 75) and control subjects (n = 25)

Comparison of the outcomes of the treatment of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and the control group revealed that there was no significant difference in mean age of patients in both groups ($p = 0.62$). Nonetheless, there was a high level of difference in the majority of clinical indicators. The body mass index ($p = 0.001$), waist circumference ($p = 0.001$),

systolic ($p = 0.001$), and diastolic ($p = 0.001$) blood pressure were significantly increased in PCOS patients, as compared to the controls. The outcomes also indicated that the fasting glucose levels ($p < 0.001$) and triglyceride levels ($p < 0.001$) were statistically significant and their HDL-C cholesterol levels were significantly reduced ($p < 0.001$). Regarding social factors, the two groups did not show any statistically significant difference in the terms of urban housing ($p = 0.70$) or marital status ($p = 0.22$) (Table 1).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of PCOS patients and healthy controls

Variable	PCOS patients (n = 75) Mean $\pm$ SD / n (%)	Controls (n = 25) Mean $\pm$ SD / n (%)	p-value
Age (years)	27.8 $\pm$ 4.9	27.1 $\pm$ 5.2	0.62
Body mass index (BMI, kg/m ²)	30.2 $\pm$ 4.8	24.3 $\pm$ 3.1	<0.001
Waist circumference (cm)	90.5 $\pm$ 10.2	78.4 $\pm$ 8.7	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	124.6 $\pm$ 11.5	114.3 $\pm$ 9.2	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.2 $\pm$ 8.9	73.5 $\pm$ 7.5	0.001
Fasting glucose (mg/dL)	98.7 $\pm$ 14.3	88.1 $\pm$ 10.2	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	162.3 $\pm$ 48.6	118.4 $\pm$ 35.2	<0.001
HDL-C (mg/dL)	42.1 $\pm$ 7.9	51.8 $\pm$ 9.0	<0.001
Urban residence	48 (64.0%)	15 (60.0%)	0.70
Married	52 (69.3%)	14 (56.0%)	0.22

Comparison of metabolic syndrome diagnostic criteria between PCOS women (n = 75) and healthy controls (n = 25)

The findings revealed that the prevalence of the metabolic syndrome components among the women with polycystic ovary syndrome (PCOS) significantly increased as compared to the control group. The prevalence of central obesity in PCOS patients (65.3) was much greater than that of controls (24.0) ($p < 0.001$). On the same note, hyperglycemia was much more prevalent in PCOS patients (38.7) than controls (8.0) ($p = 0.003$). The hypertriglyceridemia was also

significantly greater in PCOS patients (54.7) than in controls (16.0) and the HDL-C cholesterol was significantly lower in PCOS patients (58.7) than in controls (20.0) ($p < 0.001$). Lastly, hypertension was much greater among the patients of PCOS (37.3%) than it is among the controls (12.0) ($p = 0.01$). Concentrating on the occurrence of metabolic syndrome based on the criteria of three or more components, the prevalence of the disease was much more pronounced in patients with polycystic ovary syndrome (46.7) than in the control sample (8.0), and the statistical significance was high ($p < 0.001$) (Table 2).

Table 2. Prevalence of metabolic syndrome components among PCOS patients and controls

Metabolic syndrome component	PCOS patients (n = 75) n (%)	Controls (n = 25) n (%)	p-value
Central obesity (WC $\geq$ 80 cm)	49 (65.3%)	6 (24.0%)	<0.001
Elevated fasting glucose ($\geq$ 100 mg/dL)	29 (38.7%)	2 (8.0%)	0.003
Hypertriglyceridemia (TG $\geq$ 150 mg/dL)	41 (54.7%)	4 (16.0%)	<0.001
Low HDL-C (<50 mg/dL)	44 (58.7%)	5 (20.0%)	<0.001
Elevated blood pressure (SBP $\geq$ 130 or DBP $\geq$ 85)	28 (37.3%)	3 (12.0%)	0.01
Metabolic syndrome ($\geq$ 3 components present)	35 (46.7%)	2 (8.0%)	<0.001

Comparative analysis of selected biomarkers across PCOS with MetS, PCOS without MetS, and control groups

The findings indicated a strong rise in the majority of the biomarkers in women who had polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic syndrome but not in women without the syndrome and in the control

group. Particularly, the analysis showed that there was high statistical significance in the reduction of adiponectin level in the PCOS group with metabolic syndrome (5.8 ± 1.9 μ g/mL) relative to that of the PCOS group without syndrome (8.6 ± 2.1 μ g/mL) and the control group (10.2 ± 2.4 μ g/mL). On the other hand, there were great differences in leptin levels between

women with metabolic syndrome (28.9 ± 8.4 ng/mL) and those without the syndrome (21.5 ± 7.6 ng/mL) and the control group (14.2 ± 5.3 ng/mL), which were in a highly significant difference ($p < 0.001$). The inflammatory cytokine TNF- α was also significantly increased ($p < 0.001$) in the group with the metabolic syndrome (22.4 ± 6.7 pg/mL) relative to the other two groups (17.9 ± 5.2 pg/mL and 12.6 ± 4.1 pg/mL). There was

also a significant difference in IL-6 levels between the PCOS group with metabolic syndrome (9.30 ± 3.1 pg/mL) and the non-PCOS group (6.40 ± 2.5 pg/mL) and those of the controls (4.10 ± 1.8 pg/mL). These findings support the compounding additive impact of both obesity and inflammation in raising the intensity of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome (Table 3).

Table 3. Serum adipokines and cytokines levels among PCOS patients with/without metabolic syndrome and healthy controls

Biomarker	PCOS with MetS (n = 35) Mean $\pm$ SD	PCOS without MetS (n = 40) Mean $\pm$ SD	Controls (n = 25) Mean $\pm$ SD	p-value (overall)
Adiponectin (μ g/mL)	5.8 ± 1.9	8.6 ± 2.1	10.2 ± 2.4	<0.001
Leptin (ng/mL)	28.9 ± 8.4	21.5 ± 7.6	14.2 ± 5.3	<0.001
TNF- α (pg/mL)	22.4 ± 6.7	17.9 ± 5.2	12.6 ± 4.1	<0.001
IL-6 (pg/mL)	9.3 ± 3.1	6.4 ± 2.5	4.1 ± 1.8	<0.001

Correlation coefficients (r-values) of adiponectin, leptin, TNF- α , and IL-6 with key metabolic indicators

The correlation analysis indicated that there were strong associations between metabolic findings and the adiponectin level and cytokine levels in patients with polycystic ovary syndrome, with adiponectin negatively correlated to body mass index ($r = -0.41$, $p < 0.001$), waist circumference ($r = -0.44$, $p < 0.001$), fasting glucose ($r = -0.32$, $p = 0.005$), and triglycerides ($r = -0.3$). On the contrary, leptin had a positive correlation with body mass index ($r = 0.52$, $p < 0.001$), waist circumference ($r = 0.49$, $p < 0.001$), fasting glucose ($r = 0.35$, $p = 0.003$), and triglycerides level ($r = 0.39$, $p = 0.001$),

and tendency to have a negative relationship with HDL-C level ($r = -0.34$, $p = 0$). TNF- α was also found to have positive correlations with body mass index ($r = 0.38$, $p = 0.001$), waist circumference ($r = 0.40$, $p = 0.001$), fasting glucose ($r = 0.37$, $p = 0.002$) and triglycerides ($r = -0.33$, $p = 0.004$) and a negative relationship with HDL-C ($r = -0.29$, $p = 0.01$). Likewise, IL-6 had a positive correlation with body mass index ($r = 0.36$, $p = 0.002$), waist circumference ($r = 0.39$, $p = 0.001$), fasting glucose ($r = 0.34$, $p = 0.004$) and triglycerides ($r = -0.27$, $p = 0.02$). Combined, these findings suggest that adipokine dysregulation and high levels of inflammatory cytokines play an important role in facilitating metabolic alterations in patients of polycystic ovary syndrome (Table 4).

Table 4. Correlations Between Metabolic Parameters and Selected Adipokines/Cytokines Among PCOS Patients

Metabolic parameter	Adiponectin r (p)	Leptin r (p)	TNF- α r (p)	IL-6 r (p)
BMI (kg/m^2)	-0.41 (<0.001)	0.52 (<0.001)	0.38 (0.001)	0.36 (0.002)
Waist circumference (cm)	-0.44 (<0.001)	0.49 (<0.001)	0.40 (0.001)	0.39 (0.001)
Fasting glucose (mg/dL)	-0.32 (0.005)	0.35 (0.003)	0.37 (0.002)	0.34 (0.004)
Triglycerides (mg/dL)	-0.36 (0.002)	0.39 (0.001)	0.33 (0.004)	0.31 (0.007)
HDL-C (mg/dL)	0.39 (0.001)	-0.34 (0.004)	-0.29 (0.01)	-0.27 (0.02)

Adjusted odds ratios of selected biomarkers and BMI as independent predictors of metabolic syndrome

The findings of the multiple logistic regression analysis revealed that some of the biomarkers and clinical variables are significant predictive variables of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin exhibited a strong protective ability and low levels were linked with the risk (OR = 0.74; 95% CI: 0.620.89; $p = 0.001$). On the other hand, increased leptin levels were greatly related to the increased risk of metabolic syndrome (OR = 1.08;

95% CI: 1.03-1.13; $p = 0.002$). TNF- α (OR = 1.09; 95% CI: 1.021.17; $p = 0.01$) and IL-6 (OR = 1.15; 95% CI: 1.051.26; $p = 0.003$) showed significant predictive abilities and therefore, there is the implication that inflammation also takes part in the development of this syndrome. Also, the body mass index (BMI) was a significant independent risk factor (OR = 1.12; 95% CI: 1.021.23; $p = 0.02$). Such results prove that the co-operation of obesity, adipokine dysregulation and inflammation is a critical role in augmenting the danger of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) (Table 5).

Table 5. Multivariate logistic regression analysis for predictors of metabolic syndrome among PCOS patients

Predictor (per unit increase)	Adjusted OR	95% CI	p-value
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	0.74	0.62 – 0.89	0.001
Leptin (ng/mL)	1.08	1.03 – 1.13	0.002
TNF- α (pg/mL)	1.09	1.02 – 1.17	0.01
IL-6 (pg/mL)	1.15	1.05 – 1.26	0.003
BMI (kg/m^2)	1.12	1.02 – 1.23	0.02

DISCUSSION

As the results of the given study indicate, there are well-developed metabolic, inflammatory, and adipokine-based changes in women with PCOS, especially those who passed diagnostic criteria of metabolic syndrome (MetS). The much-increased BMI, waist circumference, blood pressure, triglycerides and fasting glucose along with a much-reduced HDL-C are indicative of a typical metabolic profile that has often been documented in the PCOS populations [14].

The presence of these metabolic destabilizations was most evident in patients with PCOS and MetS and is consistent with the current understanding of the role of central obesity and insulin resistance as the key contributors to the development of MetS [15,16]. The significant decrease in the adiponectin concentration in PCOS patients with MetS over both PCOS without MetS and healthy controls is in line with the findings of most studies indicating that adiponectin is a protective adipokine that has insulin sensitizing and anti-inflammatory effects [17,18]. Reduced adiponectin has been reported on several occasions to cause higher visceral adiposity and reduced glucose metabolism, which supports the high inverse associations in our data between adiponectin and body mass index, waist circumference, triglycerides, and fasting glucose [19].

These correlations are in line with the previous studies that show that the lack of adiponectin can hasten the process of metabolic degradation in PCOS women [20]. Other studies have however recorded non-significant changes in adiponectin levels between PCOS and controls with the possibility of smaller sample size, heterogeneity of PCOS phenotypes or variation in assays used [21]. However, the opposite was true because the patients with PCOS who had MetS had significantly higher levels of leptin, which has been associated with their adiposity. Leptin is a hormone that is mostly released by adipose tissue in direct proportion to the fat mass.

We have found that our results are consistent with the reports that suggest hyperleptinemia in obese PCOS women and its relationship with insulin resistance and chronic low-grade inflammation [22,23]. The positive relationships between leptin and metabolic measures (BMI, waist circumference, triglycerides, and glucose) also support the idea of leptin resistance [24], which consists of high levels of leptin that do not have their usual effect of regulating appetite or metabolism

because of the poor communication of the leptin receptor [25]. Nevertheless, some of the studies have indicated that the league PCOS patients had the same level of leptin with the controls implying that the adiposity, and not PCOS status per se, is the main factor in leptin changes [26].

TNF- α and IL-6 in PCOS women with MetS is elevated, which explains the critical role of inflammation in the pathophysiology of PCOS and the dysfunction of metabolism. TNF- α is part of insulin resistance by inhibition of insulin receptor signaling with IL-6 encouraging the hepatic synthesis of triglycerides and systemic inflammation. The positive correlation values between TNF- α and IL-6 and BMI, glucose, triglycerides, and waist circumference are very high, which is in agreement with several studies that have reported the increased inflammatory activity in PCOS patients, especially patients with central obesity [27,28]. The high level of IL-6 has also been linked to the risk of cardiovascular events in MetS and this underlines the clinical significance of the biomarkers. However, other studies have reported relatively small causes of inflammatory cytokines on obesity adjustment [29], implying that adiposity could be the main cause of inflammation and not PCOS [30].

Multivariate logistic regression also supported the results of adiponectin, leptin, TNF- α , IL-6, and BMI as independent variables predicting MetS among PCOS patients. The negative correlation between adiponectin and MetS risks (OR = 0.74) compares to the literature backing its protective effects on the metabolism [31]. On the other hand, the odds ratio of leptin, TNF- α and IL-6 is increased, which is indicative of the integration of adipose dysfunction and inflammation observed in PCOS-induced metabolic disturbances. The observation that BMI was the only predictor of MetS (OR = 1.12) gives some credence to the fact that obesity is a unifying factor between hormonal imbalance, adipokine dysregulation and metabolic impairment.

All these outcomes support the idea that the measurement of adipokines and inflammatory cytokines can enhance the timely detection of patients with PCOS at high risk of metabolic failure [32,33].

CONCLUSIONS

Finally, the research offers solid evidence that adipokines and inflammatory cytokines namely adiponectin, leptin, TNF- α and IL-6 are major metabolic

dysregulating factors in PCOS women and can be good predictive biomarkers of women who are at the highest risk of developing metabolic syndrome.

LIMITATION

The differences in ethnicity, the diagnostic criteria, the sample size, the percentage of obese patients as well as the laboratory variability in cytokines measurements may be used to explain the discrepancy between the current results and some previous researches. PCOS is a heterogeneous condition, and there is variation in metabolic severity by phenotype which could lead to inconsistent biomarker findings over the literature.

ETHICS APPROVAL

The ethical committee at Department of Basic Sciences, College of Dentistry, University of Basrah, and

conducted this study in accordance with the Declaration of Helsinki.

FUNDING

The study was funded by Department of Basic Sciences, College of Dentistry, University of Basrah.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare there is no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY

Upon reasonable request.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the Department of Basic Sciences, College of Dentistry, University of Basrah, Basrah, Iraq.

REFERENCES

- [1] Siddiqui S., Mateen S., Ahmad R., Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(11):2439-2473. doi:10.1007/s10815-022-02625-7
- [2] Shrivastava S., Conigliaro R.L. Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Clin North Am.* 2023;107(2):227-234. doi:10.1016/j.mcna.2022.10.004
- [3] Wali A.A., Abdul-QaderKhuder H., Jasim S.A.H., Mohsein O.A. Hormonal profiles and metabolic changes in women diagnosed with concomitant Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome via sonography. *European J Clinical and Experimental Medicine*, 2025;3:596-604. doi:10.15584/ejcem.2025.3.12
- [4] Rudnicka E., Suchta K., Grymowicz M., Calik-Ksepka A., Smolarczyk K., Duszewska A.M., Smolarczyk R., Meczekalski B. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3789. doi:10.3390/ijms22073789.
- [5] Rostamtabar M., Esmaeilzadeh S., Tourani M., Rahmani A., Bae M., Shirafkan F., Saleki K., Mirzababayi S.S., Ebrahimpour S., Nouri H.R. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol.* 2021;236(2):824-838. doi:10.1002/jcp.29912
- [6] Babaier A., Ghatage P. Mucinous Cancer of the Ovary: Overview and Current Status. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(1):52. doi:10.3390/diagnostics10010052.
- [7] Jung H.N., Jung C.H. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13529. doi:10.3390/ijms222413529
- [8] Roy P.K., Islam J., Lahlhenmawia H. Prospects of potential adipokines as therapeutic agents in obesity-linked atherogenic dyslipidemia and insulin resistance. *Egypt Heart J.* 2023;75(1):24. doi:10.1186/s43044-023-00352-7
- [9] Abraham Gnanadass S., Divakar Prabhu Y., Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(3):631-643. doi:10.1007/s00404-020-05951-2
- [10] Vachliotis I.D., Polyzos S.A. The Intriguing Roles of Cytokines in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Narrative Review. *Curr Obes Rep.* 2025;14(1):65. doi:10.1007/s13679-025-00657-5
- [11] Barrea L., Muscogiuri G., Pugliese G., de Alteriis G., Colao A., Savastano S. Metabolically Healthy Obesity (MHO) vs. Metabolically Unhealthy Obesity (MUO) Phenotypes in PCOS: Association with Endocrine-Metabolic Profile, Adherence to the Mediterranean Diet, and Body Composition. *Nutrients.* 2021;13(11):3925. doi:10.3390/nu13113925
- [12] Zhao X., Feng X., Zhao X., Jiang Y., Li X., Niu J., Meng X., Wu J., Xu G., Hou L., Wang Y. How to Screen and Prevent Metabolic Syndrome in Patients of PCOS Early: Implications From Metabolomics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:659268. doi:10.3389/fendo.2021.659268
- [13] Shivani A., Pandey K. Early identification of PCOS with commonly known diseases: obesity, diabetes, high blood pressure and heart disease using machine learning techniques. *Expert Systems with Applications* 2023;217:119532. doi:10.1016/j.eswa.2023.119532
- [14] Zhang L., Wang H., Ma Q., Liu Y., Chen A., Lu J., Ren L. Value of the triglyceride-glucose index and non-traditional blood lipid parameters in predicting metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens).* 2023;22(2):263-271. doi:10.1007/s42000-023-00438-6

- [15] Nowak-Ciołek M., Stachowiak J.J., Krok K., Sokal J., Malczyk Ż., Skrzyńska K., Zachurzok A. Adolescent PCOS and long-term metabolic risk: insights from triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio and high-density lipoprotein cholesterol profiles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1579217. doi:10.3389/fendo.2025.1579217
- [16] Jabczyk M., Nowak J., Jagielski P., Hudzik B., Kulik-Kupka K., Włodarczyk A., Lar K., Zubelewicz-Szkodzińska B. Metabolic Deregulations in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolites*. 2023;13(2):302. doi:10.3390/metabo13020302
- [17] Duan X., Zhou M., Zhou G., Zhu Q., Li W. Effect of metformin on adiponectin in PCOS: A meta-analysis and a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;267:61-67. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.10.022
- [18] Lin K., Sun X., Wang X., Wang H., Chen X. Circulating Adipokine Levels in Nonobese Women With Polycystic Ovary Syndrome and in Nonobese Control Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:537809. doi:10.3389/fendo.2020.537809
- [19] Mehrabani S., Arab A., Karimi E., Nouri M., Mansourian M. Blood Circulating Levels of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3032-3050. doi:10.1007/s43032-021-00709-w
- [20] Yu J., Zhou Y., Ding J., Zhang D., Yu C., Huang H. Characteristics and possible mechanisms of metabolic disorder in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:970733. doi:10.3389/fendo.2022.970733
- [21] Palumbo M., Della Corte L., Colacurci D., Ascione M., D'Angelo G., Baldini G.M., Giampaolino P., Bifulco G. PCOS and the Genome: Is the Genetic Puzzle Still Worth Solving? *Biomedicines*. 2025;13(8):1912. doi:10.3390/biomedicines13081912
- [22] Peng Y., Yang H., Song J., Feng D., Na Z., Jiang H., Meng Y., Shi B., Li D. Elevated Serum Leptin Levels as a Predictive Marker for Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:845165. doi:10.3389/fendo.2022.845165
- [23] Seth M.K., Gulati S., Gulati S., Kumar A., Rawat D., Kumari A., Sehgal R., Zangmo R., Dixit V., Premalata Gulati A. Association of Leptin with Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(6):567-576. doi:10.1007/s13224-021-01510-0
- [24] Castela I., Morais J., Barreiros-Mota I., Silvestre M.P., Marques C., Rodrigues C., Ismael S., Araújo J.R., Ângelo-Dias M., Martins C., Borrego L.M., Monteiro R., Coutinho S.R., Calhau C., Martins C., Faria A., Pestana D., Teixeira D. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023;324(2):E115-E119. doi:10.1152/ajpendo.00273.2022
- [25] Kumawat M., Choudhary P., Aggarwal S. Association of Serum Leptin with Anthropometric Indices of Obesity, Blood Lipids, Steroidal Hormones, and Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(3):228-233. doi:10.4103/jhrs.jhrs_35_21
- [26] Liao P.J., Ting M.K., Wu I.W., Chen S.W., Yang N.I., Hsu K.H. Higher Leptin-to-Adiponectin Ratio Strengthens the Association Between Body Measurements and Occurrence of Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Public Health*. 2021;9:678681. doi:10.3389/fpubh.2021.678681
- [27] Abraham Gnanadass S., Divakar Prabhu Y., Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(3):631-643. doi:10.1007/s00404-020-05951-2
- [28] Ha L.X., Wu Y.Y., Yin T., Yuan Y.Y., Du Y.D. Effect of TNF-alpha on endometrial glucose transporter-4 expression in patients with polycystic ovary syndrome through nuclear factor-kappa B signaling pathway activation. *J Physiol Pharmacol*. 2021;72(6):10.26402/jpp.2021.6.13. doi:10.26402/jpp.2021.6.13
- [29] Boccardi V., Mancinetti F., Baroni M., Cecchetti R., Bastiani P., Ruggiero C., Mecocci P. Metabolic Score for Insulin Resistance (METS-IR) and Circulating Cytokines in Older Persons: The Role of Gender and Body Mass Index. *Nutrients*. 2022;14(15):3228. doi:10.3390/nu14153228
- [30] Pluimakers V.G., van Santen S.S., Fiocco M., Bakker M.E., van der Lelij A.J., van den Heuvel-Eibrink M.M., Neggers S.J.C.M.M. Can biomarkers be used to improve diagnosis and prediction of metabolic syndrome in childhood cancer survivors? A systematic review. *Obes Rev*. 2021;22(11):e13312. doi:10.1111/obr.13312
- [31] Masi D., Risi R., Biagi F., Vasquez Barahona D., Watanabe M., Zilich R., Gabrielli G., Santin P., Mariani S., Lubrano C., Gnessi L. Application of a Machine Learning Technology in the Definition of Metabolically Healthy and Unhealthy Status: A Retrospective Study of 2567 Subjects Suffering from Obesity with or without Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2022;14(2):373. doi:10.3390/nu14020373
- [32] Bansal B., Thazhuthadath Kishore A., Kathiresan S., Farook Ghachi A., Pradhan S., Paul S., Chaturvedi K., Singh M., Patil S., Johnson L.S., Ns D., Pillai A. A. A Systematic Review of Inflammatory Markers in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Meta-Analysis of Interleukin-6 (IL-6) in Case-Control Studies. *Cureus*. 2025;17(4):e82350. doi:10.7759/cureus.82350

Вісал Абдулхман Салем

Стоматологічний коледж, Університет Басри, Басра, Ірак
<https://orcid.org/0000-0003-4865-898X>

Оцінка адипокінів та цитокінів як прогностичних біомаркерів метаболічного синдрому у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників

Актуальність. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – це багатофакторне ендокринне захворювання, яке вражає приблизно 10-15% жінок репродуктивного віку та є однією з найпоширеніших патологій яєчників у світі.

Ціль: визначити прогностичну цінність адипокінів та запальних цитокінів як прогностичних біомаркерів метаболічного синдрому у жінок із СПКЯ.

Матеріали та методи. Поперечне дослідження проводилося з 10 січня 2025 року по 15 листопада 2025 року, за участю 100 жінок (75 із СПКЯ, 25 контрольної групи). Кваліфікованими учасницями були здорові жінки віком від 18 до 40 років. Адипокіни та цитокіни у зразках крові визначалися за допомогою імуноферментного аналізу натщесерце, ліпідний профіль і глюкоза визначалися спектрофотометрично. Були оцінені окружність талії, артеріальний тиск та індекс маси тіла (ІМТ).

Результати. Пацієнтки з СПКЯ мали високий ІМТ, окружність талії, артеріальний тиск та рівень глюкози натщесерце порівняно з контрольною групою та низький рівень ліпопротеїдів високої щільності. Компоненти метаболічного синдрому були значно вищими при СПКЯ, зокрема центральне ожиріння та дисліпідемія. Адипонектин був низьким, тоді як лептин, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) були значно підвищені при СПКЯ з метаболічним синдромом. Ці біомаркери сильно корелювали з метаболічними параметрами, а логістична регресія виявила низький рівень адипонектину, високий рівень лептину, ФНП- α , ІЛ-6 та високий ІМТ як значні предиктори метаболічного синдрому.

Висновки. Дисбаланс адипокінів, спричинений ожирінням, та високий рівень запальних цитокінів є важливими факторами, що сприяють метаболічному синдрому при СПКЯ. Відомо, що низький рівень адипонектину та високий рівень лептину, TNF- α та ІЛ-6 перешкоджають передачі сигналів інсуліну та метаболізму ліпідів, тому вони є дуже прогностичними показниками метаболічного погіршення.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, метаболічний синдром, адипокіни, цитокіни, біомаркери.

**В. Д. Москалюк**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
<https://orcid.org/0000-0002-4104-8153>

І. І. Кравчук*

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
<https://orcid.org/0000-0002-1193-6176>

Ю. О. Рандюк

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
<https://orcid.org/0000-0003-2154-8115>

Клінічні особливості оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримують антиретровірусну терапію

Актуальність. Оніхомікози є поширеним проявом опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Дослідження клінічних форм та глибини ураження нігтів у хворих на ВІЛ із різною відповіддю на антиретровірусної терапії (АРТ) дозволяє краще зрозуміти особливості цих мікозів та вдосконалити підходи до лікування.

Ціль: встановити клінічні особливості оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих залежно від ефективності антиретровірусної терапії.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 96 ВІЛ-інфікованих хворих із оніхомікозами стоп. Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) та верифікували виявленням специфічних серологічних і молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ. Усім хворим реєстрували кількість CD4⁺-лімфоцитів і вірусне навантаження (копій/мл). Залежно від імунологічної та вірусологічної відповіді на АРТ пацієнти були поділені на 4 групи. До I групи, яка нараховувала 30 (31,3 %) осіб, увійшли пацієнти, які досягли вірусологічного та імунологічного успіху від лікування: зниження вірусного навантаження до невизначального рівня (<50 копій/мл) та збільшення кількості CD4⁺-лімфоцитів до значень >500 кл./мкл; до II групи (20 хворих – 20,8 %) – зі зниженням вірусного навантаження, але без збільшення числа CD4⁺-лімфоцитів; до III групи (11 пацієнтів – 11,5 %) – з підвищенням рівня CD4⁺ >500 кл./мкл, але без зниження вірусного навантаження; до IV групи (35 осіб – 36,5 %) – з вірусологічною та імунологічною невдачею АРТ. До контрольної групи увійшли 33 хворих з оніхомікозами стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань.

Результати. При статистичному аналізі встановили закономірність розподілу клінічних форм оніхомікозів стоп ВІЛ-інфікованих хворих у групах, сформованих залежно від результатів антиретровірусної терапії ($p < 0,01$), а також взаємозв'язок між глибиною ураження нігтьових пластинок і клінічними формами оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих хворих ($p < 0,01$). У ВІЛ-інфікованих хворих I групи переважно були уражені 1-3 нігті; II групи – 5-8 нігтів; III і IV групи – 8-10 нігтів, що було статистично значущим. Статистично підтверджена закономірність розподілу оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих хворих за глибиною ураження нігтьових пластинок у групах, які отримують антиретровірусну терапію.

Висновки. Для оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримують АРТ, характерні поширеність ураження із залученням до патологічного процесу 8-10 нігтів у 30,2 % пацієнтів і глибиною ураження більше 2/3 нігтьової пластинки у 50,0 % пацієнтів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, мікози шкіри та її додатків, антиретровірусна терапія, CD4⁺-лімфоцити.

Suggested Citation:

Moskaliuk VD, Kravchuk II, Randiuk YuO. Clinical features of onychomycosis of the foot in hiv-infected patients receiving anti-retroviral therapy. Med Sci Ukr. 2026;22(1):17–23. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.02>

*Corresponding author (kravchukir0@gmail.com)



Актуальність. Кількість хворих на ВІЛ-інфекцію та синдром набутого імунodefіциту (СНІД), у яких розвиваються ті чи інші інфекції шкіри коливається відповідно до різних публікацій від 40 % до 95 % [1]. Найчастіше дерматози вірусної, бактерійної та грибової природи є характерними клінічними проявами набутого імунodefіциту, що відбувається не випадково, враховуючи закріплену за шкірою бар'єрну функцію, що здійснюється під безпосереднім контролем імунної системи, нагляд якої, з одного боку, спрямований на створення додаткового бар'єра, що забезпечує ефективну елімінацію чужорідних агентів, які проникають крізь шкіру, а з другого боку – на підтримку гомеостазу в тканині за допомогою регуляції життєдіяльності практично всіх клітин, що входять до її складу.

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією дерматофітні інфекції можуть бути поширеними, множинними з ураженням кінцівок, тіла, кількох нігтів, які погано реагують на лікування [2]. Відомо, що дерматомікоз може сприяти розвитку інших шкірних інфекцій, оскільки йдеться про порушення шкірного бар'єра [2]. Тому в пацієнтів із ВІЛ швидка діагностика та правильне лікування є важливими для запобігання виникненню інших інфекцій.

Дерматофітія може виникнути в будь-який період ВІЛ-інфекції, але більшість випадків великих чи атипових уражень були зареєстровані у пацієнтів із тяжкою імуносупресією з кількістю $CD4^+$ нижче $100 \text{ клітин}/\text{мм}^3$ [2, 3]. Проксимальний білий оніхомікоз дуже рідко трапляється в загальній популяції, але описується як ознака ВІЛ-інфекції [2]. Антиретровірусна терапія (АРТ) або застосування системних протигрибкових препаратів для профілактики опортуністичних інфекцій також може вплинути на виникнення атипових форм цих мікозів [3].

Неухильне зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію, що призводить до тяжких дефектів клітинного імунітету, яке ми спостерігаємо нині, сприяє збільшенню кількості пацієнтів із дерматозами, у тому числі – з мікозами шкіри та її додатків. Захворювання шкіри та слизових оболонок відзначаються на всіх стадіях ВІЛ-інфекції, включаючи безсимптомну, при цьому в ряді випадків шкіра є першим та єдиним органом, залученим до патологічного процесу впродовж тривалого періоду прогресування ВІЛ-інфекції. Приблизно у 80-95 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів упродовж основного захворювання спостерігаються випадки виявлення дерматозів різного генезу, особливо інфекційної та пухлинної природи [4]. Від дерматомікозів страждає від 30 до 70 % людей у всьому світі [5].

Таким чином, дерматомікози є повсюдно поширеною групою інфекційних захворювань шкіри та її додатків (волосся, нігті), рідше слизових оболонок порожнини рота та статевих органів, спричинених патогенними й умовно-патогенними грибами, що

відрізняються між собою за етіологією, епідеміологією, глибиною ураження та клінічною картиною.

Ціль: встановити клінічні особливості оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих залежно від ефективності АРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконували відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідних положень Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України, Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. No. 690 та з дозволу Комісії з питань біотичної етики Буковинського державного медичного університету.

Під спостереженням перебувало 96 ВІЛ-інфікованих хворих із оніхомікозами стоп віком від 23 до 59 років (середній вік $40,6 \pm 2,1$ року), у тому числі 54 чоловіки та 42 жінки. Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) та верифікували виявленням специфічних серологічних і молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ. Для попередньої діагностики ВІЛ-інфекції використовували імунохімічні та імуноферментні тест-системи для виявлення комплексів антиген-антитіло в сироватці крові. Усім хворим реєстрували кількість $CD4^+$ -лімфоцитів і вірусне навантаження (копій/мл). Усі ВІЛ-інфіковані отримували АРТ впродовж щонайменше 6 місяців до включення їх у дослідження. Ефективність лікування оцінювали на підставі даних клінічного огляду, визначення кількості $CD4^+$ -лімфоцитів і рівня вірусного навантаження.

Залежно від імунологічної та вірусологічної відповіді на АРТ пацієнти були поділені на 4 групи: до I групи, яка нараховувала 30 (31,3 %) осіб, увійшли пацієнти, які досягли вірусологічного та імунологічного успіху від лікування: зниження вірусного навантаження до невизначального рівня (<50 копій/мл) та збільшення кількості $CD4^+$ -лімфоцитів до значень $>500 \text{ кл.}/\text{мкл}$; до II групи (20 хворих – 20,8 %) – зі зниженням вірусного навантаження, але без збільшення числа $CD4^+$ -лімфоцитів; до III групи (11 пацієнтів – 11,5 %) – з підвищенням рівня $CD4^+$ $>500 \text{ кл.}/\text{мкл}$, але без зниження вірусного навантаження; до IV групи (35 осіб – 36,5 %) – з вірусологічною та імунологічною невдачею АРТ. До контрольної групи увійшли 33 хворих з оніхомікозами стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань.

Для статистичного аналізу використовували методи статистичної обробки, що включала описову статистику, порівняння кількісних показників за допомогою t-критерію Стюдента, χ^2 Пірсона, точний

критерій Фішера. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США)

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У ВІЛ-інфікованих хворих на фоні використання АРТ оніхомікози стоп представлені такими клінічними формами: дистально-латеральним піднігтьовим оніхомікозом, проксимальним піднігтьовим оніхомікозом, білим поверхневим оніхомікозом і тотальним дистрофічним оніхомікозом, з переважанням дистально-латерального піднігтьового оніхомікозу (рис. 1).

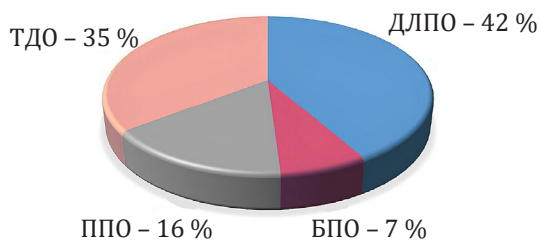


Рисунок 1. Структура клінічних форм оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримують антиретровірусну терапію. ТДО – тотальний дистрофічний оніхомікоз; ДЛПО – дистально-латеральний піднігтьовий оніхомікоз; ППО – проксимальний піднігтьовий оніхомікоз; БПО – білий поверхневий оніхомікоз

У ВІЛ-інфікованих хворих I групи спостерігали дистально-латеральний піднігтьовий оніхомікоз у 25 хворих (83,3 %), білий поверхневий у 5 (16,7 %) хворих з переважанням дистально-латерального піднігтьового оніхомікозу.

У II групі відзначали дистально-латеральний піднігтьовий оніхомікоз у 6 пацієнтів, що складає 30 %, білий поверхневий у 2 (10 %), проксимальний піднігтьовий у 11 (55 %) випадків і тотальний дистрофічний оніхомікоз було зафіксовано всього в одного хворого (5 %), отож переважно траплялися проксимальний піднігтьовий, дистально-латеральний піднігтьовий і білий поверхневий оніхомікоз.

У ВІЛ-інфікованих хворих, які належать до III групи, було діагностовано такі клінічні форми оніхомікозів: дистально-латеральний піднігтьовий 7 (63,6 %) хворих, проксимальний піднігтьовий у 3 пацієнтів (27,3 %) та тотальний дистрофічний у одному випадку (9,1 %).

У IV групі спостерігали дистально-латеральний піднігтьовий оніхомікоз у 2 (5,7 %) пацієнтів, проксимальний піднігтьовий і тотальний дистрофічний відповідно у 1 (2,9 %) і 32 (91,4 %) хворих, з домінуванням тотально дистрофічного оніхомікозу. При статистичному аналізі встановлено закономірність розподілу клінічних форм оніхомікозів стоп ВІЛ-інфікованих хворих у групах,

сформованих залежно від результатів антиретровірусної терапії ($p < 0,01$).

При дистально-латеральній піднігтьовій формі оніхомікозу стоп у патологічний процес втягувалися краї нігтьового ложа, уражена ділянка нігтьової пластинки втрачала свою прозорість, набувала білуватого, жовтого або сірого кольору. Краї нігтьової пластинки ставали нерівними, кришилися, стоншувалися, часом розвивався піднігтьовий гіперкератоз. Білий поверхневий оніхомікоз стоп характеризувався наявністю на нігтях білих поверхнево розташованих плям без різко окреслених контурів, схильних до злиття та розповсюдження по всій нігтьовій пластинці. Поверхня нігтьової пластинки виглядала кривою, пухкою, роздробленою. У двох ВІЛ-інфікованих хворих із білим поверхневим оніхомікозом стоп спостерігалися пароніхії.

Проксимальний піднігтьовий оніхомікоз стоп характеризувався формуванням білої матової з чіткими межами плями на проксимальній ділянці нігтьової пластинки без захоплення навколонигтьових тканин. Вогнище ураження було гладким і не відрізнялося за консистенцією та товщиною.

При тотальному дистрофічному оніхомікозі стоп нігтьова пластинка виглядала потовщеною, нерівною, кришилася, мала тенденцію до часткового або повного руйнування. Ніготь ставав тьмяним, забарвленим у різні відтінки сірого, білого, брудно-жовтого, жовтувато-коричневого, бурого, чорного кольору.

Найпоширенішими клінічними ознаками оніхомікозу стоп у ВІЛ-інфікованих хворих були:

- зміна кольору нігтьової пластинки (білий, жовтий, сірий, зелений, бурий, коричневий), піднігтьовий гіперкератоз – 57 осіб (59,4 %),
- оніхолізис – 32 (33,3 %),
- дистрофія – 7 пацієнтів (7,3 %).

Пароніхії виявлено у 3 ВІЛ-інфікованих хворих. Помірний гіперкератоз (1-2 мм) спостерігали у 36 хворих; значний (>2 мм) – у 15 осіб.

За глибиною ураження нігтьових пластинок ВІЛ-інфіковані хворі з оніхомікозами стоп були поділені так: у 7 пацієнтів – до 1/3; у 45 – 1/3 - 2/3; у 44 осіб – більше 2/3. У разі дистально-латерального піднігтьового оніхомікозу нігтьові пластинки переважно були уражені в межах 1/3 - 2/3. При білому поверхневому оніхомікозі глибина ураження нігтьових пластинок до 1/3 відзначена у 4 осіб, на рівні 1/3 - 2/3 – у 3. При проксимальному піднігтьовому оніхомікозі нігтьові пластинки переважно були уражені в межах 1/3 - 2/3 (7 випадків), більше 2/3 – у 5 осіб, а менше 1/3 – лише у 3 пацієнтів. Закономірно, що тотально дистрофічний оніхомікоз стоп завжди супроводжувався ураженням понад 2/3 нігтя.

Встановлено взаємозв'язок між глибиною ураження нігтьових пластинок та клінічними формами оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих хворих ($p < 0,01$). Число уражених нігтьових пластинок коливалося від

1 до 10. У 27 (28,1 %) осіб було уражено 1-3 нігті; у 21 (21,9 %) – 3-5 нігтів; у 19 (19,8 %) – 5-8 нігтів; у 29 (30,2 %) – 8-10 нігтів. Переважно у патологічному процесі брали участь III-V нігтьові пластинки. Згідно з даними, у ВІЛ-інфікованих хворих I групи переважно були уражені 1-3 нігті; II групи – 5-8 нігтів; III і IV групи – 8-10 нігтів, що було статистично значущим ($p < 0,01$).

Структура глибини ураження нігтьових пластинок при різних клінічних формах оніхомікозів стоп ВІЛ-інфікованих хворих у групах, сформованих залежно від ефективності антиретровірусної терапії, виглядала так. У представників I, II, III груп спостерігалось переважання ураження 1/3 – 2/3 нігтьової пластинки; у IV групі у патологічний процес залучалося понад 2/3 нігтьової пластинки. Статистично підтверджена закономірність розподілу оніхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих хворих за глибиною ураження нігтьових пластинок у групах, які отримують антиретровірусну терапію ($p < 0,01$). При дистально-латеральному піднігтьовому оніхомікозі у ВІЛ-інфікованих хворих I, III груп більшою мірою уражались 1/3 – 2/3 нігтьової пластинки, у II, IV групах – понад 2/3 нігтьової пластинки. При білому поверхневому оніхомікозі у I і II групі патологічний процес охоплював лише до 1/3 нігтьової пластинки. У разі проксимального піднігтьового оніхомікозу у II, III групах переважно була уражена 1/3 – 2/3 нігтьової пластинки; у IV групі залучалося понад 2/3 нігтьової пластинки.

У групі I ($n = 30$) найбільша кількість хворих мала ураження від 1 до 3 нігтьових пластинок – 22 особи. Ще 6 пацієнтів мали ураження 3-5 пластинок, ураження 5-8 пластинок виявлено лише у 2 пацієнтів, а випадків ураження 8-10 пластинок не зафіксовано. У групі II ($n = 20$) спостерігалось більш рівномірне розподілення: 3 пацієнти мали ураження 1-3 пластинок, 6 осіб – 3-5, ще 9 пацієнтів – 5-8 пластинок, і у 2 хворих відмічено ураження 8-10 пластинок. У групі III ($n = 11$) кількість уражених пластинок мала інший характер: у 1 пацієнта відмічено 1-3 уражені пластинки, у 3 осіб – 3-5 пластинок, уражень 5-8 пластинок не виявлено, тоді як найбільша частка – 7 пацієнтів – мала ураження 8-10 нігтьових пластинок. У групі IV ($n = 35$) простежується тенденція до тяжчих уражень: лише 1 пацієнт мав ураження 1-3 пластинок, 6 осіб – 3-5, 8 пацієнтів – 5-8, а переважна більшість, 20 хворих, мали ураження від 8 до 10 нігтьових пластинок.

У пацієнтів контрольної групи оніхомікози стоп представлені трьома клінічними формами: дистально-латеральним піднігтьовим оніхомікозом (87,9 %), тотальним дистрофічним оніхомікозом (9,1 %) та проксимальним піднігтьовим оніхомікозом (3,0 %).

Характеристики порівнюваних груп наведено в таблиці 1. Групи були абсолютно зіставні за гендерним і віковим розподілом. Дерматофітна інфекція стопи (*Tinea pedis*) та оніхомікоз рук достовірно частіше встановлені у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, незалежно від ефективності антиретровірусної терапії. Привертала увагу той факт, що в осіб, яким антиретровірусна терапія не забезпечила вірусологічної та імунологічної відповіді, дерматофітну інфекцію стопи та оніхомікоз рук діагностували достовірно частіше, ніж у пацієнтів, які досягли вірусологічного та імунологічного успіху від лікування, та за умови зниження вірусного навантаження, але без збільшення числа $CD4^+$ -лімфоцитів.

Інтертриго стоп (попрілості) діагностовано у кожного п'ятого хворого групи I і II та кожного другого представника груп III і IV, але не було у жодної особи контрольної групи ($p < 0,05$). Примітно, що попрілості найчастіше виникали за умови навантаження $ВІЛ \geq 50$ копій/мл і при кількості $CD4^+$ -лімфоцитів < 500 клітин в 1 мм^3 сироватки крові. Інших суттєвих відмінностей за локалізацією ураження у порівнюваних групах виявлено не було.

Попри це, клініка оніхомікозу мала суттєві відмінності. Так, оніхолізис і гіперкератоз виявлені статистично вагомо частіше у ВІЛ-інфікованих осіб, ніж у хворих контрольної групи ($p < 0,01$). Важливо, що у хворих на ВІЛ-інфекцію IV групи, які зазнали вірусологічної та імунологічної невдачі етіотропної терапії, частота гіперкератозу була суттєво нижчою, ніж у представників I, II і III груп, не відрізняючись від кількості хворих із зазначеним симптомом, які не були інфіковані ВІЛом.

Онїходистрофію не реєстрували у жодного пацієнта з ВІЛ-інфекцією, в яких вдалося знизити вірусне навантаження до невизначального рівня (< 50 копій/мл) та збільшити кількість $CD4^+$ -лімфоцитів до значень > 500 кл./мкл. Однак при цілковитій невдачі антиретровірусної терапії онїходистрофію встановили аж у 24 з 35 – $(68,6 \pm 7,8)\%$ хворих, що статистично вагомо перевищувало відповідний показник в усіх інших групах.

Таблиця 1. Локалізація та клінічні прояви дерматомікозів у різних групах хворих

Показник	Групи								Контроль (n = 33)	
	I (n = 30)		II (n = 20)		III (n = 11)		IV (n=35)			
	абс. число	M %±m %	абс. число	M %±m %	абс. число	M %±m %	абс. число	M %±m %	абс. число	M %±m %
Локалізація										
Дерматофітна інфекція стопи	7	23,3±7,7*	4	20,0±8,9	5	45,5±15,0*	18	51,4±8,4 ^{*,1,2}	2	6,1±4,2
Онїхомікоз рук	8	26,7±8,1	5	25,0±9,7	6	54,5±15,0	21	60,0±8 ^{3*,1,2}	7	21,2±7,1

Таблиця 1. Продовження

Показник	Групи								Контроль (n = 33)	
	I (n = 30)		II (n = 20)		III (n = 11)		IV (n=35)			
	абс. число	M % ± m %	абс. число	M % ± m %	абс. число	M % ± m %	абс. число	M % ± m %	абс. число	M % ± m %
Локалізація										
Онїхомікоз стоп	22	73,3 ± 8,1	16	80,0 ± 8,9	8	81,8 ± 11,6	29	82,9 ± 6,4	29	87,9 ± 5,7
Інтертриго стоп	6	20,0 ± 7,3*	4	20,0 ± 8,9*	5	45,5 ± 15,0*	26	74,3 ± 7,4 ^{*,1,2}	0	0,0 ± 0,0
Клініка онїхомікозу										
Онїхолісис	16	53,3 ± 9,1*	11	55,0 ± 11,1*	6	54,5 ± 15,0*	22	62,9 ± 8,2*	4	12,1 ± 5,7
Онїходистрофія	0	0,0 ± 0,0*	1	5,0 ± 4,9	3	27,3 ± 13,4 ¹	24	68,6 ± 7,8 ^{*,1,2,3}	7	21,2 ± 7,1
Лейконіхії	2	6,7 ± 4,6	3	15,0 ± 8,0	3	27,3 ± 13,4	10	28,6 ± 7,6 ^{*,1}	1	3,0 ± 3,0
Гіперкератоз	29	96,7 ± 3,3*	19	95,0 ± 4,9*	8	72,7 ± 13,4*	11	31,4 ± 7,8 ^{1,2,3}	7	21,2 ± 7,1
Пароніхія	0	0,0 ± 0,0	1	5,0 ± 4,9	3	27,3 ± 13,4 ¹	9	25,7 ± 7,4 ^{*,1,2}	1	3,0 ± 3,0

Примітки: * – достовірна різниця, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); 1 – порівняно з групою I ($p < 0,05$); 2 – порівняно з групою II ($p < 0,05$); 3 – порівняно з групою III ($p < 0,05$)

Лейконіхії та пароніхія у ВІЛ-інфікованих IV групи траплялися достовірно частіше, ніж у разі повного успіху від такого лікування та за відсутності ВІЛ-інфекції (див. табл. 1).

ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що дерматоміцети відрізняються один від одного здатністю вибірково уражати різні структури шкіри людини, що містять кератин. Так, трихофітони рівною мірою руйнують волосся, нігті, роговий шар епідермісу, мікроспорами схильні до ураження шкіри і волосся, рідко нігтів, епідермофітони уражають тільки гладку шкіру. Дерматоміцети відрізняються між собою за рівнем вірулентності. Першість серед них займає *T. rubrum*, друге місце розділили *M. canis*, *E. floccosum*, *T. mentagrophytes* та *T. tonsurans* [6, 7]. Передумовами виникнення дерматомікозів служать наявність чинників, які пригнічують фізіологічні захисні функції шкіри, та зниження опірності організму хазяїна до інфекції. Формування дерматомікозів залежить від роду гриба та ступеня його впливу. Мікози належать до найпоширеніших опортуністичних захворювань, які трапляються у ВІЛ-інфікованих хворих. *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans* і *Cryptococcus neoformans* при ВІЛ-інфекції є основними збудниками мікозів, особливо на стадії СНІДу [8-10].

Залежно від ключових механізмів розвитку імуносупресії, виділяють дві основні групи грибкових захворювань. До першої групи належать мікози, пов'язані з переважанням кількісних та якісних уражень нейтрофілів; до другої – з дефектами у клітинно-опосередкованому імунітеті. З огляду на домінування клітинно-опосередкованого типу імуносупресії при ВІЛ-інфекції можна припустити часте виникнення у таких хворих мікозів [11, 12].

Результати досліджень інших науковців вказують на те, що у структурі дерматологічної патології при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції мікози (онїхомікоз, мікози шкіри та стоп) виявляли в 11,1% і 7,1 % випадків, при II – у 9,4-16,1 %. При III клінічній стадії найбільшою була група хворих з орофарингальним кандидозом – 19,0 %, а мікозів з ураженням шкіри, стоп та нігтів – 9,4-14,1 %. У пацієнтів з IV клінічною стадією на тлі подальшої імуносупресії переважали дерматомікози з ураженням стоп, шкіри та нігтів – 19,8-24,2 %) [13]. Ми свідомо акцентували увагу передусім на рівні вірусного навантаження та CD4⁺-лімфоцитів, не враховуючи відносно суб'єктивну клінічну класифікацію, згідно з якою грибкова інфекція нігтів є маркером суто II клінічної стадії [14]. Очевидно, що їх наявність не виключає можливості перебування хворого вже в III чи IV стадіях. Тож саме такий підхід практикують сучасні європейські й північно-американські науковці [15].

ВИСНОВКИ

1. Для онїхомікозів стоп у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримують антиретровірусну терапію, характерні поширеність ураження із залученням до патологічного процесу від 8-10 нігтів у 30,2 % пацієнтів і глибиною ураження більше 2/3 нігтьової пластинки у 50,0 % пацієнтів, а також різноманітні клінічні форми з переважанням дистально-латерального піднігтьового онїхомікозу при успішності етіотропного лікування ВІЛ-інфекції та тотально дистрофічного онїхомікозу за відсутності вірусологічного та імунологічного ефекту від такої терапії.
2. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів достовірно частіше діагностується дерматофітна інфекція стопи та поприлості, порівняно з групою хворих на онїхомікози стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань. Примітно, що інтертриго стоп завжди виникало за умови навантаження ВІЛ ≥ 50 копій/мл і

при кількості CD4⁺-лімфоцитів <500 клітин в 1 мм³ сироватки крові.

3. Клінічна картина оніхомікозу у порівнюваних групах також має відмінності. Так, оніхолізіс і гіперкератоз статистично частіше виявляються у ВІЛ-інфікованих осіб; оніходистрофія була притаманною тільки для пацієнтів з оніхомікозами стоп, в яких не було ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань.

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] Navarrete-Dechent C, Ortega R, Fich F, Concha M. Dermatologic manifestations associated with HIV/AIDS. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(Suppl 1):S57–71. doi: 10.4067/S0716-10182015000100005.
- [2] Amaewhule MN. Prevalence and pattern of dermatophytosis in patients with human immunodeficiency virus infection seen in the University of Port Harcourt Teaching Hospital (UPTH), Port Harcourt. *Asian J Res Infect Dis.* 2021;6(4):33–43. doi: 10.9734/ajrid/2021/v6i430203.
- [3] Espinosa KCS, Vázquez LD, Almaguer M, Andreu CMF. Dermatofitosis: un desafío creciente de salud internacional. *Rev Salud Desarro.* 2022;6(1):149–77. doi: 10.55717/JRZR1886.
- [4] Ramos-e-Silva M, Coelho L, Carneiro S. HIV-associated skin disorders. *Clin Dermatol.* 2017;35(1):50–56. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.09.006.
- [5] Shapovalova OV. Causing agents of candidomycosis and trichomycosis. National Pharmaceutical University; 2023 [cited 2025 Jun 2]. Available from: https://microbiology.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2018/11/кандидо_трихомікози_2018.pdf [in Ukrainian].
- [6] Ivanov M, Ćirić A, Stojković D. Emerging antifungal targets and strategies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2756. doi: 10.3390/ijms23052756.
- [7] Salehi Z, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Molecular epidemiology, genetic diversity, and antifungal susceptibility of major pathogenic dermatophytes isolated from human dermatophytosis. *Front Microbiol.* 2021;12:643509. doi: 10.3389/fmicb.2021.643509.
- [8] Joao I, Bujdaková H, Jordao L. Opportunist coinfections by nontuberculous mycobacteria and fungi in immunocompromised patients. *Antibiotics.* 2020;9(11):771. doi: 10.3390/antibiotics9110771.
- [9] Meng S, Tang Q, Xie Z, Wu N, Qin Y, Chen R, et al. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42(1):113–20. doi: 10.1007/s10096-022-04528-y.
- [10] de Sousa-Neto AL, de Brito Röder DVD, dos Santos Pedrosa R. Invasive fungal infections in people living with HIV/AIDS. *J Biosci Med.* 2020;8(9):15–26. doi: 10.4236/jbm.2020.89002.
- [11] Vinh DC. Of Mycelium and Men: Inherent human susceptibility to fungal diseases. *Pathogens.* 2023;12(3):456. doi: 10.3390/pathogens12030456.
- [12] Casadevall A. Immunity to invasive fungal diseases. *Annu Rev Immunol.* 2022;40:121–41. doi: 10.1146/annurev-immunol-101321-060601.
- [13] Nedoboi PM, Nedoboi PB. Skin lesions in HIV-infected patients. *Klin Immunol Alerhol Infektol.* 2011;1(40):34–7. [in Ukrainian] <https://kiai.com.ua/ua/archive/2011/1%2840%29/pages-34-37/urazhennya-shkiri-u-vil-infikovanih>.
- [14] Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Standards of medical care “HIV infection”. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2092; 2022 Nov 16. [in Ukrainian] <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-16112022--2092-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-vil-infekcija>.
- [15] Ginter-Hanselmayer G, Nenoff P. Clinically relevant mycoses dermatomycoses. In: *Clinically Relevant Mycoses: A Practical Approach.* 2019. p. 145–76. doi: 10.1007/978-3-319-92300-0_10.

V.D. Moskaliuk

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-4104-8153>

I.I. Kravchuk

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-1193-6176>

Yu.O. Randiuk

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-2154-8115>

Clinical features of onychomycosis of the foot in HIV-infected patients receiving anti-retroviral therapy

Background. Onychomycoses are a common manifestation of opportunistic infections in HIV-infected patients. Investigation of the clinical forms and depth of nail involvement in HIV-positive individuals with different responses to antiretroviral therapy (ART) enables a better understanding of the characteristics of these mycoses and contributes to the optimization of treatment strategies.

Aim: is to establish the clinical features of foot onychomycosis in HIV-infected patients depending on the effectiveness of antiretroviral therapy.

Materials and methods. 96 HIV-infected patients with onychomycosis of the feet were under observation. The diagnosis of HIV infection was established according to the International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10) and verified by the detection of specific serological and molecular biological markers of HIV. The number of CD4⁺-lymphocytes and viral load (copies/ml) were recorded in all patients. Depending on the immunological and virological response to ART, patients were divided into 4 groups: group I, which included 30 (31.3%) people, included patients who achieved virological and immunological success from treatment: a decrease in the viral load to an undetectable level (<50 copies/ml) and an increase in the number of CD4⁺ lymphocytes to values >500 cells/μl; to the II group (20 patients – 20.8%) – with a decrease in the viral load, but without an increase in the number of CD4⁺-lymphocytes; to the III group (11 patients – 11.5%) – with an increase in the level of CD4⁺ >500 cells/μl, but without a decrease in the viral load; to IV group (35 people – 36.5%) – with virological and immunological ART failure. The control group included 33 patients with onychomycosis of the feet who did not have HIV infection or associated diseases.

Results. Statistical analysis established the pattern of distribution of clinical forms of onychomycosis of the feet of HIV-infected patients in groups formed depending on the results of antiretroviral therapy ($p < 0.01$), as well as the relationship between the depth of nail plate damage and clinical forms of foot onychomycosis in HIV-infected patients ($p < 0.01$). In HIV-infected patients of the I group, 1-3 nails were mostly affected; II group – 5-8 nails; III and IV groups – 8-10 nails, which was statistically significant. The distribution of onychomycosis of the feet in HIV-infected patients according to the depth of the nail plates in the groups receiving antiretroviral therapy was statistically confirmed.

Conclusions. Onychomycosis of the feet in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy is characterized by the prevalence of lesions involving 8-10 nails in 30.2% of patients and the depth of lesions exceeding 2/3 of the nail plate in 50.0% of patients.

Keywords: HIV infection, mycoses of the skin and its applications, antiretroviral therapy, CD4-Positive T-Lymphocytes.

**І. М. Петренко***

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

<https://orcid.org/0009-0004-6429-1107>

Ефективність реконструкції м'яких тканин орбіти з використанням інтраорбітального імпланту при анофтальмічному синдромі

Актуальність. Збройна агресія російської федерації проти України у 2022 році призвела до різкого зростання кількості важких поранень цивільного населення і військових, зокрема з ураженням органа зору. Особливої уваги заслуговує актуальність проблеми анофтальмічного синдрому в Україні, яка в останні роки суттєво зросла у зв'язку зі збільшенням кількості тяжких травм органа зору, зокрема мінно-вибухових і вогнепальних ушкоджень. За даними сучасних досліджень, бойові травми очей характеризуються високою частотою втрати очного яблука та формуванням стійких косметичних і психоемоційних порушень, що потребують комплексної реконструктивної та психологічної реабілітації.

Ціль: дослідити ефективність реконструкції м'яких тканин орбіти з імплантацією інтраорбітального імпланту у пацієнтів з анофтальмічним синдромом.

Матеріали та методи. Проведено проспективне клінічне дослідження з динамічним спостереженням за участю 42 пацієнтів з одностороннім анофтальмічним синдромом після енукеації. Усім пацієнтам виконували реконструкцію м'яких тканин орбіти з імплантацією інтраорбітального імпланту. Оцінювали морфометричні показники орбіти за даними комп'ютерної томографії, косметичну задоволеність за візуальною аналоговою шкалою та психоемоційний стан за госпітальною шкалою тривоги й депресії. Обстеження проводили до операції та через 3, 6 і 12 місяців після втручання.

Результати. До операції у всіх пацієнтів відзначали клінічно значущу асиметрію орбітальної ділянки, зменшення об'єму ураженої орбіти до $19,1 \pm 3,0 \text{ см}^3$, що на 25–30 % менше порівняно з інтактною стороною, та зниження товщини м'яких тканин до $4,4 \pm 0,8 \text{ мм}$. Косметична задоволеність була низькою і супроводжувалася легким–помірним психоемоційним дистресом. Через 3 місяці після реконструкції об'єм орбіти зріс до $21,0 \pm 2,8 \text{ см}^3$, товщина м'яких тканин – до $5,0 \pm 0,7 \text{ мм}$, косметична задоволеність – до $6,1 \pm 1,2$ бала. Через 6 місяців об'єм орбіти досяг $21,6 \pm 2,6 \text{ см}^3$, товщина м'яких тканин – $5,4 \pm 0,5 \text{ мм}$, а через 12 місяців – $21,8 \pm 2,5 \text{ см}^3$, що відповідало 90–93 % показників інтактної сторони. Косметична задоволеність зросла до $8,0 \pm 1,0$ бала, а рівні тривоги та депресії знизилися більш ніж на половину від доопераційних значень. Післяопераційні ускладнення мали переважно легкий і транзиторний характер.

Висновок. Реконструкція м'яких тканин орбіти з використанням інтраорбітального імпланту забезпечує стійке покращення морфометричних, косметичних і психоемоційних показників та є ефективним методом комплексної реабілітації пацієнтів з анофтальмічним синдромом.

Ключові слова: анофтальмічний синдром, реконструкція орбіти, косметичне відновлення, VAS, HADS.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Збройна агресія російської федерації проти України у 2022 році призвела до різкого зростання кількості важких поранень цивільного населення і військових, зокрема з ураженням органа зору, що сформувало нові виклики для вітчизняної офтальмології та реабілітаційної медицини. Особливої уваги

заслуговує актуальність проблеми анофтальмічного синдрому в Україні, яка в останні роки суттєво зросла у зв'язку зі збільшенням кількості тяжких травм органа зору, зокрема мінно-вибухових і вогнепальних ушкоджень. За даними сучасних досліджень, бойові травми очей характеризуються

Suggested Citation:

Petrenko IM. Effectiveness of orbital soft tissue reconstruction using an intraorbital implant in anophthalmic syndrome. Med Sci Ukr. 2026;22(1):24–31. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.03>

*Corresponding author (ilya.petrenko83@gmail.com)



високою частотою втрати очного яблука та формуванням стійких косметичних і психоемоційних порушень, що потребують комплексної реконструктивної та психологічної реабілітації [1].

Анофтальмічний синдром є однією з найбільш складних та соціально значущих проблем сучасної офтальмології й реконструктивної хірургії, що виходить за межі локального анатомічного дефекту. Втрата очного яблука, незалежно від етіології, призводить до формування стійкого комплексу клінічних, косметичних і психоемоційних порушень, які істотно впливають на якість життя, соціальну адаптацію та психологічний стан пацієнтів [2, 3].

З клінічної точки зору анофтальмічний синдром супроводжується прогресуючими морфофункціональними змінами м'яких тканин орбіти, включаючи їх атрофію, зменшення орбітального об'єму, порушення анатомічних співвідношень повік і деформацію орбітальної ділянки. Дані зміни зумовлюють нестабільність очного протеза, зниження комфорту його використання та формування вираженої асиметрії обличчя [4,5]. За результатами сучасних досліджень, недостатнє відновлення орбітального об'єму є однією з основних причин незадовільних клінічних і косметичних результатів реабілітації пацієнтів з анофтальмією [6].

Косметичний аспект анофтальмічного синдрому має провідне значення у суб'єктивній оцінці результатів лікування. Западиння верхньої повіки, деформація орбітальної ділянки, порушення симетрії обличчя та неприродне положення очного протеза формують виражений естетичний дефект, який часто сприймається пацієнтами як ключовий чинник психологічного дискомфорту [7]. У низці публікацій наголошується, що саме косметичний результат лікування визначає рівень задоволеності пацієнтів та їх прихильність до подальшої медичної і соціальної реабілітації [8].

У цьому контексті реконструкція м'яких тканин орбіти з використанням інтраорбітальних імплантів розглядається як важливий етап клініко-косметичної реабілітації пацієнтів з анофтальмічним синдромом. Застосування інтраорбітальних імплантів дозволяє відновити втрачений об'єм орбіти, забезпечити адекватну підтримку м'яких тканин та створити умови для формування стабільного й симетричного косметичного результату [9, 10]. Сучасні дослідження демонструють, що така реконструкція сприяє покращенню положення повік, зменшенню асиметрії обличчя та підвищенню суб'єктивної оцінки зовнішнього вигляду пацієнтами [11].

Психологічний аспект анофтальмічного синдрому є невід'ємною складовою загальної проблеми та тісно пов'язаний із клініко-косметичними проявами. Втрата ока є значною психотравмуючою

подією, що часто супроводжується розвитком тривожних і депресивних розладів, зниженням самооцінки, формуванням почуття соціальної ізоляції та обмеженням міжособистісних контактів [12, 13]. Доведено, що ступінь психоемоційного дистресу безпосередньо корелює з вираженістю косметичного дефекту та суб'єктивним сприйняттям власної зовнішності [14].

У зв'язку з цим оцінка ефективності реконструктивних втручань при анофтальмічному синдромі повинна включати не лише об'єктивні клінічні та косметичні показники, але й стандартизовану оцінку психоемоційного стану пацієнтів. У сучасних клінічних дослідженнях для цієї мети широко застосовуються візуальна аналогова шкала (Visual Analog Scale, VAS) та госпітальна шкала тривоги й депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), які дозволяють кількісно оцінити суб'єктивне сприйняття результатів лікування та рівень тривожних і депресивних розладів у пацієнтів із соматичною патологією [15, 16].

Незважаючи на наявність значної кількості наукових публікацій, більшість сучасних досліджень зосереджені переважно на технічних аспектах реконструкції орбіти або окремих клінічних показниках. Водночас комплексний підхід, що поєднує клінічну, косметичну та психологічну оцінку ефективності застосування інтраорбітальних імплантів із використанням валідованих шкал, залишається недостатньо висвітленим у науковій літературі [17].

Актуальність даного дослідження зумовлена необхідністю комплексної оцінки клінічної, косметичної та психоемоційної ефективності реконструкції м'яких тканин орбіти з використанням інтраорбітального імпланту із застосуванням стандартизованих методів психологічної оцінки, що відповідає сучасним принципам доказової та пацієнт-орієнтованої медицини.

Ціль: дослідити ефективність реконструкції м'яких тканин орбіти з імплантацією інтраорбітального імпланту у пацієнтів з анофтальмічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проспективним клінічним інтервенційним з динамічним спостереженням. Роботу виконували з дотриманням етичних принципів біомедичних досліджень: положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, рекомендацій ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств і Міжнародного кодексу медичної етики. Дослідження відповідало чинному законодавству України та вимогам наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол

дослідження був погоджений та схвалений комісією з етики та академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Усі пацієнти, залучені у дослідження надавали письмову інформовану згоду.

До дослідження включали пацієнтів із одностороннім анофтальмічним синдромом, що виник після енуклеації внаслідок травматичного ушкодження, видалення новоутворення або субатрофії очного яблука, обумовленої хронічним увеїтом чи термінальною глаукомою. Участь у дослідженні дозволялася особам віком від 18 до 65 років за умови задовільного загального стану, відсутності активного запального чи інфекційного процесу в орбітальній ділянці та наявності клінічних показань до реконструктивного втручання. Обов'язковою умовою була готовність пацієнтів дотримуватися протоколу дослідження, проходити всі етапи обстеження, включно з КТ та психологічним тестуванням, а також надання письмової інформованої згоди.

Із дослідження виключали пацієнтів із гострими або хронічними запальними процесами орбіти, тяжкою соматичною патологією у стадії декомпенсації, алергією або індивідуальною непереносимістю матеріалів, що використовувалися під час оперативного втручання. Також не включали осіб, яким виконували хірургічні втручання на орбіті протягом попередніх шести місяців, оскільки це могло вплинути на об'єктивність результатів. Участь у дослідженні не брали пацієнти після евісцерації, особи з психічними або когнітивними порушеннями, вагітні жінки, жінки у період лактації, а також пацієнти, які відмовилися від підписання інформованої згоди або не могли дотримуватися умов післяопераційного спостереження.

Під наглядом перебували 42 пацієнти з анофтальмічним синдромом, яким виконували реконструкцію м'яких тканин орбіти з використанням інтраорбітального імпланту. Усім пацієнтам проводили комплексне офтальмологічне та інструментальне обстеження з урахуванням особливостей анофтальмічного синдрому. Клінічне обстеження включало оцінку стану повік, форми та глибини орбітального ложа, положення і стабільності очного протеза, а також наявності ознак подразнення або запалення кон'юнктиви. Виконували біомікроскопію тканин орбітальної ділянки. Для об'єктивної морфометричної оцінки застосовували багатозрізову комп'ютерну томографію орбіт із подальшим визначенням об'єму орбіти, товщини м'яких тканин та аналізом стану кісткових структур.

Хірургічне втручання передбачало ревізію м'яких тканин орбіти, структур повік та імплантацію інтраорбітального імпланту. Імплантували очний сферичний імплант «OCULFIT» (AJL

Ophthalmic, Іспанія) різного діаметру у відповідності до об'єму орбіти. За наявності рубцевих змін виконували висічення патологічно змінених тканин кон'юнктиви, повік і орбіти з формуванням адекватного орбітального ложа для подальшого протезування.

Косметичну задоволеність визначали за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS), де пацієнти самостійно оцінювали свій стан у діапазоні від 0 балів (повна незадоволеність) до 10 балів (повне задоволення) [14].

Для оцінки психоемоційного стану застосовували опитувальник Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), що дозволяє кількісно оцінити рівень тривоги та депресії. Методика містить 14 запитань, об'єднаних у дві підшкали (HADS-A та HADS-D), кожне з яких оцінюється за 4-бальною шкалою від 0 до 3. Отримані результати інтерпретували відповідно до загальноприйнятих критеріїв: 0-7 балів – норма, 8-10 – субклінічні прояви, ≥ 11 – клінічно значущі порушення [15].

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням пакета SPSS 23.0. Для кількісних показників обчислювали середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Оцінку змін у динаміці проводили методом парного t-критерію Стьюдента для залежних вибірок шляхом порівняння післяопераційних показників із доопераційними. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Контрольні обстеження виконували через 3, 6 та 12 місяців після оперативного втручання, що дозволило оцінити як ранні, так і віддалені результати лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При первинному огляді до операції у пацієнтів візуально визначалась помірна або помітна асиметрія орбітальної ділянки, обумовлена частковою втратою об'єму тканин ураженої орбіти. За даними КТ середній об'єм ураженої орбіти становив $19,1 \pm 3,0 \text{ см}^3$, що на 25-30 % нижче за показники інтактної сторони ($p < 0,01$). Товщина м'яких тканин на боці ураження становила $4,4 \pm 0,8 \text{ мм}$, що на 30 % менше за контралатеральну сторону.

Пацієнти скаржились на естетичний дискомфорт, середній бал задоволеності зовнішнім виглядом за шкалою VAS становив $3,8 \pm 1,1$. Психоемоційний стан за шкалою HADS: рівень тривоги – $9,7 \pm 3,1$, депресії – $8, \pm 2,9$, що відповідало легкому до помірного емоційному дистресу.

Дані підкреслювали необхідність хірургічної реконструкції м'яких тканин орбіти з імплантацією інтраорбітального імпланту з метою як анатомічної, так і психосоціальної реабілітації пацієнтів.

У післяопераційному періоді були зареєстровані здебільшого легкі ускладнення (табл. 1).

Таблиця 1. Частота післяопераційних ускладнень у пацієнтів з анофтальмічним синдромом після реконструкції м'яких тканин орбіти з використанням інтраорбітального імпланту (n = 42)

Ускладнення	P ± m (%)
Періорбітальні набряки	11,9 ± 5,0
Подразнення/ерозія кон'юнктиви	7,1 ± 4,0
Нестабільність протеза	4,8 ± 3,3
Фіброз ложа протеза	2,4 ± 2,3
Суб'єктивна болючість	2,4 ± 2,3
Гематома	2,4 ± 2,3
Контрактура орбітального ложа	–
Алергічна реакція на шовний матеріал	–

Як видно з табл. 1, найчастішим післяопераційним ускладненням були періорбітальні набряки – у 11,9 % випадків, подразнення та ерозія кон'юнктиви спостерігались у 7,1 % пацієнтів, а нестабільність очного протеза – у 4,8 % випадків. Решта ускладнень – фіброз ложа протеза, суб'єктивна болючість, гематома – мали поодинокий характер (2,4 %). Не було зареєстровано жодного випадку міграції імплантата або алергічної реакції на шовний матеріал.

Через 3 місяці після операції об'єм орбіти збільшився до $21,0 \pm 2,8$ см³ (+9,9 % порівняно з доопераційним, $p < 0,01$). Товщина м'яких тканин сягнула $5,0 \pm 0,7$ мм, приріст склав 13,6 % ($p < 0,01$). Косметична оцінка покращилась – VAS $6,1 \pm 1,2$. Рівень

тривоги за HADS знизився до $7,2 \pm 2,6$, депресії – до $6,1 \pm 2,7$ (обидва $p < 0,01$). Пацієнти відзначали покращення комфорту та самооцінки.

Через 6 місяців після операції середній об'єм орбіти складав $21,6 \pm 2,6$ см³ (наближення до 90-93 % норми). Товщина м'яких тканин збільшилася до $5,4 \pm 0,5$ мм. Задоволеність за VAS – $7,5 \pm 1,1$. Психоемоційні показники: тривога – $5,5 \pm 2,4$, депресія – $4,9 \pm 2,1$ (обидва $p < 0,001$).

Через 12 місяців після операції відзначено стабілізацію морфометричних та емоційних показників. Об'єм орбіти – $21,8 \pm 2,5$ см³, товщина м'яких тканин – $5,6 \pm 0,4$ мм. Косметичне задоволення: VAS – $8,0 \pm 1,0$. Рівень тривоги – $4,3 \pm 1,8$, депресії – $3,8 \pm 1,6$.

Таблиця 2. Динаміка об'єму орбіти (см³)

Час	M ± SD	p (t-тест)
До операції	$19,1 \pm 3,0$	–
3 міс.	$21,0 \pm 2,8$	$p < 0,01$
6 міс.	$21,6 \pm 2,6$	$p < 0,05$
12 міс.	$21,8 \pm 2,5$	$p > 0,05$

Як видно з табл. 2, після реконструкції м'яких тканин орбіти з імплантацією інтраорбітального імпланту у пацієнтів спостерігається достовірне збільшення об'єму орбіти в перші 6 місяців післяопераційного періоду. Через 3 місяці середній об'єм орбіти зріс на 9,9 % – з $19,1 \pm 3,0$ см³ до $21,0 \pm 2,8$ см³

($p < 0,01$). У період до 6 місяців відзначено подальше, хоч і менш інтенсивне збільшення – до $21,6 \pm 2,6$ см³ (приріст 2,9 %, $p < 0,05$). Між 6 і 12 місяцями приріст становив лише 0,9 % – до $21,8 \pm 2,5$ см³, і був статистично недостовірним ($p > 0,05$), що вказує на завершення остеоінтеграції та стабілізацію об'єму орбіти.

Таблиця 3. Товщина м'яких тканин (мм)

Час	M ± SD	p (t-тест)
До операції	$4,4 \pm 0,8$	–
3 міс.	$5,0 \pm 0,7$	$p < 0,01$
6 міс.	$5,4 \pm 0,5$	$p < 0,05$
12 міс.	$5,6 \pm 0,4$	$p > 0,05$

Як видно з табл. 3, після реконструкції м'яких тканин орбіти з імплантацією інтраорбітального імпланту у пацієнтів з анофтальмічним синдромом спостерігається достовірне збільшення товщини м'яких тканин у динаміці. Через 3 місяці середня товщина зросла з $4,4 \pm 0,8$ мм до $5,0 \pm 0,7$ мм (приріст 13,6 %, $p < 0,01$), що свідчить про ефективне

заповнення м'якотканинного дефіциту. У період до 6 місяців зафіксовано подальше збільшення товщини до $5,4 \pm 0,5$ мм (приріст 8,0 %, $p < 0,05$). Між 6 та 12 місяцями приріст був незначним – 3,7 %, до $5,6 \pm 0,4$ мм, і статистично недостовірним ($p > 0,05$), що свідчить про стабілізацію м'якотканинного компоненту орбіти.

Таблиця 4. Косметична задоволеність за шкалою VAS (бали)

Час	M ± SD	p (до операції)
До операції	3,8 ± 1,1	–
3 міс.	6,1 ± 1,2	p < 0,001
6 міс.	7,5 ± 1,1	p < 0,001
12 міс.	8,0 ± 1,0	p < 0,001

Як видно з табл. 4, реконструкція м'яких тканин орбіти з імплантацією інтраорбітального імпланту сприяла достовірному покращенню косметичної задоволеності пацієнтів. Через 3 місяці після операції середній бал VAS зріс з 3,8 ± 1,1 до 6,1 ± 1,2 (підвищення у 1,6 раза, p < 0,001).

Через 6 місяців VAS становив 7,5 ± 1,1 (у 1,97 раза більше за доопераційний рівень, p < 0,001), а через 12 місяців – 8,0 ± 1,0, що свідчить про стійке зростання задоволеності (понад удвічі, p < 0,001). Усі зміни були статистично значущими на кожному етапі.

Таблиця 5. Психоемоційний стан за шкалою HADS (бали)

Час	Тривога (M ± SD)	Депресія (M ± SD)	p (трив.)	p (депрес.)
До опер.	9,7 ± 3,1	8,6 ± 2,9	–	–
3 міс.	7,2 ± 2,6	6,1 ± 2,7	<0,01	<0,01
6 міс.	5,5 ± 2,4	4,9 ± 2,1	<0,001	<0,001
12 міс.	4,3 ± 1,8	3,8 ± 1,6	<0,001	<0,001

Як видно з табл. 5, після реконструкції м'яких тканин орбіти з імплантацією інтраорбітального імпланту спостерігалось поступове і достовірне покращення психоемоційного стану пацієнтів. Через 3 місяці рівень тривоги знизився з 9,7 ± 3,1 до 7,2 ± 2,6 (на 25,8 %, p < 0,01), а рівень депресії – з 8,6 ± 2,9 до 6,1 ± 2,7 (на 29,1 %, p < 0,01). Через 6 місяців тривога зменшилась у 1,76 раза (до 5,5 ± 2,4), депресія – у 1,75 раза (до 4,9 ± 2,1), обидва показники мали високу статистичну значущість (p < 0,001). Через 12 місяців рівень тривожності зменшився у 2,26 раза (до 4,3 ± 1,8), а депресії – у 2,26 раза (до 3,8 ± 1,6), що свідчить про стійке емоційне покращення. Усі зміни були статистично достовірними (p < 0,01 або p < 0,001).

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати підтверджують, що анофтальмічний синдром є комплексною патологією, клінічні прояви якої виходять за межі локального анатомічного дефекту і включають виражені косметичні та психоемоційні порушення. У цьому контексті реконструкція м'яких тканин орбіти з використанням інтраорбітального імпланту розглядається не лише як відновлення втраченого об'єму, але і як ключовий етап комплексної реабілітації пацієнтів.

Доопераційні показники у пацієнтів групи 2 характеризувалися дефіцитом орбітального об'єму на 25-30 % порівняно з інтактною стороною, зменшенням товщини м'яких тканин на 30 % та низьким рівнем косметичної задоволеності. Подібні морфофункціональні зміни описані Quaranta-Leoni та співавт. (2021), які визначають зменшення орбітального об'єму як центральний патогенетичний механізм формування анофтальмічного

синдрому [2]. Аналогічно Borrelli та співавт. (2020) підкреслюють, що саме недостатня підтримка м'яких тканин орбіти призводить до деформації повік, асиметрії обличчя та нестабільності очного протеза [3].

У нашому дослідженні реконструкція орбіти з інтраорбітальним імплантом забезпечила достовірне збільшення орбітального об'єму вже через 3 місяці після операції (+9,9 %), з подальшим зростанням до 14,1 % через 12 місяців, що дозволило досягти 90–93 % від показників інтактної сторони. Подібний діапазон відновлення орбітального об'єму (10-15 %) був продемонстрований Sendul та співавт. (2020) при використанні дермо-жирових трансплантатів [5]. Jovanović та співавт. (2020) у своєму огляді зазначають, що стабілізація об'єму орбіти у віддаленому періоді є важливим критерієм ефективності реконструктивних втручань [6], що повністю узгоджується з отриманими нами результатами.

Окремої уваги заслуговує динаміка товщини м'яких тканин орбіти, яка у нашому дослідженні зросла на 13,6 % через 3 місяці та на 27,3 % через 12 місяців. Aryasit та співавт. (2024) показали, що приріст м'якотканинного компонента більш ніж на 20 % асоціюється з кращою стабільністю протеза та зменшенням частоти його дислокації [9]. Це може пояснювати низьку частоту нестабільності очного протеза у нашому дослідженні (4,8 %) порівняно з даними інших авторів, де цей показник коливається в межах 8-12 % [7,8].

Косметичний ефект реконструкції з інтраорбітальним імплантом був одним із найбільш виражених результатів дослідження. Показник задоволеності зовнішнім виглядом за шкалою VAS зріс з 3,8 ± 1,1 до 8,0 ± 1,0 бала, що відповідає збільшенню

більш ніж у 2,1 раза або відносному підвищенню на 110 % порівняно з доопераційним рівнем. Для порівняння, Makrakis та співавт. (2021) повідомляли про зростання косметичної задоволеності на 60-70 % після протезування без попередньої реконструкції орбіти [11]. Таким чином, більш виражений косметичний ефект у нашому дослідженні, ймовірно, зумовлений саме відновленням орбітального об'єму та м'якотканинного каркаса до етапу протезування.

Heindl та співавт. (2021) звертали увагу на те, що косметичний дефект є основним чинником психологічного дистресу у пацієнтів з очними протезами [10]. У нашому дослідженні покращення косметичних показників супроводжувалося паралельним зниженням рівнів тривоги та депресії, що підтверджує тісний взаємозв'язок між зовнішнім виглядом і психоемоційним станом пацієнтів.

Доопераційні показники HADS у пацієнтів групи 2 відповідали легкому або помірному емоційному дистресу, що узгоджується з результатами Wang та співавт. (2020), які виявили підвищені рівні тривоги та депресії у більшості пацієнтів з анофтальмією [12]. У нашому дослідженні через 12 місяців після реконструкції рівень тривоги знизився на 55,7 %, а рівень депресії – на 55,8 %. Для порівняння, Wang та співавт. повідомляли про зниження психоемоційного дистресу в середньому на 30-40 % після реабілітації [12], що свідчить про більш виражений психологічний ефект комплексного підходу, застосованого у нашій роботі.

Якісні дослідження Keys та співавт. (2021) показали, що навіть після встановлення очного протеза пацієнти можуть зберігати відчуття соціальної стигматизації та знижену самооцінку у разі незадовільного косметичного результату [12]. Досягнення стабільної симетрії орбітальної ділянки у нашому дослідженні, підтверджене високими значеннями VAS, імовірно, відіграло ключову роль у зменшенні психоемоційного навантаження та покращенні соціальної адаптації пацієнтів.

Meer та співавт. (2025) у своєму дослідженні якості життя пацієнтів з набутою анофтальмією продемонстрували, що рівень задоволеності зовнішнім виглядом має більший вплив на якість життя, ніж сам факт наявності протеза [14]. Отримані нами результати підтверджують це положення, оскільки саме реконструкція орбіти з інтраорбітальним імплантом створювала передумови для ефективного протезування та стійкого психоемоційного покращення.

Особливої актуальності отримані результати набувають в українських реаліях. Јопак та співавт. (2025) зазначають, що бойові травми органа зору часто призводять до втрати очного яблука та

формування стійких косметичних і психологічних порушень, які потребують комплексної реабілітації [1]. У цьому контексті застосування інтраорбітальних імплантів може мати важливе практичне значення для відновлення як зовнішнього вигляду, так і психоемоційного стану постраждалих.

Сучасні технології протезування, зокрема цифрове моделювання та 3D-друк, описані Reinhard та співавт. (2024), відкривають нові можливості для покращення косметичних результатів [17]. Водночас навіть найсучасніші протези не здатні компенсувати дефіцит орбітального об'єму без адекватної реконструкції м'яких тканин, що підкреслює необхідність поєднання хірургічних і протезних методів, реалізованого у нашому дослідженні.

Таким чином, проведене дослідження узгоджується з даними зарубіжної літератури і водночас розширює їх, демонструючи, що реконструкція орбіти з використанням інтраорбітального імпланту забезпечує більш виражений клінічний, косметичний і психоемоційний ефект порівняно з ізольованим протезуванням, і повинна розглядатися як обов'язкова складова комплексної реабілітації пацієнтів з анофтальмічним синдромом.

ВИСНОВКИ

1. Реконструкція м'яких тканин орбіти з використанням інтраорбітального імпланту забезпечує ефективне відновлення анатомічних співвідношень орбітальної ділянки, що проявляється збільшенням об'єму орбіти на 14 % створюючи умови для стабільного і функціонально повноцінного очного протезування у пацієнтів з анофтальмічним синдромом.
2. Застосування інтраорбітального імпланту дозволяє досягти вираженого та тривалого косметичного ефекту, що проявляється збільшенням показника VAS у 2.1 рази через 12 місяців.
3. Покращення клініко-косметичних показників після реконструкції орбіти тісно пов'язане з позитивною динамікою психоемоційного стану пацієнтів, що підтверджується зниженням рівня тривоги за шкалою HADS на 55,8 % через 12 місяців.

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.

ФІНАНСУВАННЯ

Джерела підтримки: відсутні.

REFERENCES

- [1] Jonak K, Matysiak M, Choragiewicz T, et al. War-related eye trauma: a study of civilian and military cases from Ukraine's ongoing conflict. *Front Public Health*. 2025;13:1489445. doi:10.3389/fpubh.2025.1489445.
- [2] Quaranta-Leoni FM, Fiorino MG, Quaranta-Leoni F, Di Marino M. Anophthalmic socket syndrome: prevalence, impact and management strategies. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:3267–3281. doi:10.2147/OPTH.S325652.
- [3] Borrelli M, Geerling G, Spaniol K, Witt J. Eye socket regeneration and reconstruction. *Curr Eye Res*. 2020;45(3):253–264. doi:10.1080/02713683.2020.1712423.
- [4] Ruiters S, Mombaerts I. The prevalence of anophthalmic socket syndrome and its relation to patient quality of life. *Eye (Lond)*. 2021;35(7):1909–1914. doi:10.1038/s41433-020-01178-2.
- [5] Sendul SY, Dirim B, Atilgan CU, et al. Prosthesis-socket volume imbalance and dermofat graft rehabilitation in patients with an anophthalmic socket. *Arq Bras Oftalmol*. 2020;83(1):33–38. doi:10.5935/0004-2749.20200003.
- [6] Jovanovic N, Carniciu AL, Russell WW, Jarocki A, Kahana A. Reconstruction of the orbit and anophthalmic socket using the dermis fat graft: a major review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(6):529–539. doi:10.1097/IOP.0000000000001610.
- [7] Hayat N, Jan S, Atiq N, Cheema A. Outcomes of secondary autologous dermo-fat orbital implants in anophthalmic sockets. *Pak J Med Sci*. 2021;37(2):426–431. doi:10.12669/pjms.37.2.3209.
- [8] Groot A, Remmers JS, Kloos RJ, Saeed P, Hartong DT. Recurrent contracted sockets treated with personalized, three-dimensionally printed conformers and buccal grafts. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(1):717–724. doi:10.1177/11206721211000013.
- [9] Aryasit O, Panyavisitkul Y, Damthongsuk P, Singha P, Rattanalert N. Factors affecting anophthalmic socket reconstruction outcomes using autologous oral mucosal graft. *BMC Ophthalmol*. 2024;24(1):150. doi:10.1186/s12886-024-03301-3.
- [10] Heindl LM, Trester M, Guo Y, et al. Anxiety and depression in patients wearing prosthetic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(2):495–503. doi:10.1007/s00417-020-04908-0.
- [11] Makrakis LR, de Araújo CB, Macedo AP, Silva-Lovato CH. The impact of an ocular prosthesis on the quality of life, perceived stress, and clinical adaptation of anophthalmic patients: a clinical and longitudinal trial. *J Prosthodont*. 2021;30(5):394–400. doi:10.1111/jopr.13332.
- [12] Wang KJ, Li SS, Wang HY. Psychological symptoms in anophthalmic patients wearing ocular prosthesis and related factors. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(29):e21338. doi:10.1097/MD.00000000000021338.
- [13] Keys J, Dempster M, Jackson J, Williams M, Coyle S. The psychosocial impact of losing an eye through traumatic injury and living with prosthetic restoration: a thematic analysis. *Acta Psychol (Amst)*. 2021;219:103383. doi:10.1016/j.actpsy.2021.103383.
- [14] Meer E, Miller AC, Ahmad M, et al. Quality of life in patients with acquired anophthalmia using an ocular prosthesis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2025;41(1):67–77. doi:10.1097/IOP.0000000000002722.
- [15] Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2(7889):1127–1131. doi:10.1016/S0140-6736(74)90884-8.
- [16] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- [17] Reinhard J, Urban P, Bell S, Carpenter D, Sagoo MS. Automatic data-driven design and 3D printing of custom ocular prostheses. *Nat Commun*. 2024;15(1):1360. doi:10.1038/s41467-024-45345-5.

I.M. PetrenkoShupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0004-6429-1107>

Effectiveness of orbital soft tissue reconstruction using an intraorbital implant in anophthalmic syndrome

Background. The armed aggression of the Russian Federation against Ukraine in 2022 led to a sharp increase in the number of severe injuries among both civilians and military personnel, including injuries to the organ of vision. Particular attention should be paid to the growing relevance of the problem of anophthalmic syndrome in Ukraine, which in recent years has increased significantly due to the rise in the number of severe ocular injuries, especially mine-explosive and gunshot wounds. According to contemporary studies, combat-related eye injuries are characterized by a high incidence of loss of the eyeball and the development of persistent cosmetic and psychoemotional disorders, necessitating comprehensive reconstructive and psychological rehabilitation.

Aim: to evaluate the clinical, cosmetic, and psychoemotional effectiveness of orbital soft tissue reconstruction using an intraorbital implant in patients with anophthalmic syndrome.

Materials and Methods. A prospective clinical study with dynamic follow-up was conducted involving 42 patients with unilateral anophthalmic syndrome after enucleation. All patients underwent orbital soft tissue reconstruction with implantation of an intraorbital implant. Morphometric parameters of the orbit were assessed using computed tomography. Cosmetic satisfaction was evaluated using the visual analog scale, and psychoemotional status was assessed using the hospital anxiety and depression scale. Examinations were performed before surgery and at 3, 6, and 12 months after the intervention.

Results. Before surgery, all patients demonstrated clinically significant orbital asymmetry, with a mean affected orbital volume of $19.1 \pm 3.0 \text{ cm}^3$, which was 25-30% lower compared to the contralateral side, and reduced soft tissue thickness of $4.4 \pm 0.8 \text{ mm}$. Cosmetic satisfaction was low and accompanied by mild to moderate psychoemotional distress. Three months after reconstruction, orbital volume increased to $21.0 \pm 2.8 \text{ cm}^3$, soft tissue thickness to $5.0 \pm 0.7 \text{ mm}$, and cosmetic satisfaction to 6.1 ± 1.2 points. At 6 months, orbital volume reached $21.6 \pm 2.6 \text{ cm}^3$ and soft tissue thickness $5.4 \pm 0.5 \text{ mm}$, while at 12 months orbital volume increased to $21.8 \pm 2.5 \text{ cm}^3$, corresponding to 90-93% of the contralateral side. Cosmetic satisfaction increased to 8.0 ± 1.0 points, and anxiety and depression levels decreased by more than half compared to baseline values. Postoperative complications were predominantly mild and transient.

Conclusion. Orbital soft tissue reconstruction using an intraorbital implant provides sustained improvement in morphometric, cosmetic, and psychoemotional parameters and represents an effective method of comprehensive rehabilitation for patients with anophthalmic syndrome.

Keywords: anophthalmic syndrome, orbital reconstruction, cosmetic restoration, visual analog scale, hospital anxiety and depression scale.

**А. В. Сердюк***

Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, Дніпро, Україна

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

Сироваткові L- та E-селектини як предиктори тяжкості та швидкого прогресування діабетичної ретинопатії при діабеті 2 типу

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) на тлі цукрового діабету 2 типу (ЦД2) характеризується гетерогенністю перебігу, а прогнозування швидкого прогресування після стартового лікування потребує доступних системних маркерів ендотеліальної активації та запалення.

Ціль: оцінити сироваткові рівні L селектину (LS) та E селектину (ES) як маркери тяжкості ДР і предиктори її швидкого прогресування.

Матеріали та методи. У проспективному когортному дослідженні обстежено 136 пацієнтів із ЦД2 та ДР, стадійованою за критеріями ВООЗ як непроліферативна (НПДР), препроліферативна (ППДР) і проліферативна (ПДР). Вихідні рівні LS/ES визначали імуноферментним методом. Клінічну траєкторію оцінювали через 1-2 роки, виокремлюючи відсутність/повільне прогресування (grade 0-1) і швидке прогресування (grade 2) ДР. Використано непараметричні тести, логістичну регресію з корекцією на вік, тривалість ЦД2 і систолічний артеріальний тиск та ROC аналіз.

Результати. Концентрації LS і ES монотонно зростали зі стадією ДР ($p < 0.001$): LS – 25.95, 55.65 та 67.15 нг/мл при НПДР/ППДР/ПДР; ES – 24.30, 62.30 та 70.55 нг/мл відповідно. У скоригованій порядковій регресії підвищення маркерів на 10 нг/мл асоціювалося з переходом до тяжкої стадії ДР (OR 3.97 для LS; OR 5.77 для ES; обидва $p < 0.001$). Їхні високі вихідні рівні передбачали швидке прогресування захворювання (скориговані OR на 10 нг/мл: 4.77 для LS та 2.39 для ES; обидва $p < 0.001$). LS мав відмінну дискримінацію швидкого прогресування ДР (AUC 0.932; поріг 40.6 нг/мл), тоді як ES найкраще ідентифікував наявну ПДР (AUC 0.892; поріг 50.0 нг/мл).

Висновки. LS і ES є системними маркерами тяжкості ДР та незалежними предикторами її швидкого прогресування протягом 1–2 років, втім порогові значення потребують зовнішньої валідації.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2 типу; L-селектин; E-селектин; ендотеліальна дисфункція; біомаркери; прогресування захворювання; стратифікація ризику.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Глобальний тягар цукрового діабету (ЦД) продовжує зростати та визначає значну частку хронічної захворюваності й інвалідизації. За оцінками International Diabetes Federation (IDF), у 2021 році на ЦД страждали понад півмільярда дорослих віком 20-79 років, а до 2045 року прогнозується подальше суттєве збільшення цього показника [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) також констатує різке зростання кількості людей, які живуть із ЦД (830 млн у 2022 році), та підкреслює його внесок у розвиток сліпоти, ниркової недостатності, серцевосудинних подій і передчасну смертність [2].

З огляду на те, що абсолютна більшість випадків припадає на ЦД 2 типу (ЦД2), збільшується контингент осіб із тривалою метаболічною експозицією, у яких мікросудинні ускладнення набувають провідної клінічної ролі.

Діабетична ретинопатія (ДР) є найпоширенішим мікросудинним ускладненням ЦД і одним із головних чинників попереджуваної втрати зору у працездатному віці. У метааналізі популяційних досліджень глобальна поширеність ДР серед осіб із ЦД становила близько 22 %, а частка «загрозової для зору» ДР – понад 6 % із прогнозованим

Suggested Citation:

Serdyuk AV. Serum L- and E-selectins as predictors of severity and rapid progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Med Sci Ukr. 2026;22(1):32–41. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.04>

*Corresponding author (anton777serdiyk@gmail.com)



зростанням абсолютної кількості хворих у найближчі десятиліття [3]. У клінічній практиці саме своєчасне виявлення прогресуючих форм ДР та раннє втручання визначають імовірність збереження зорових функцій; це відображено в сучасних настановах American Academy of Ophthalmology (AAO), які наголошують на стандартизованій оцінці тяжкості ДР та регулярному офтальмологічному моніторингу пацієнтів із ЦД [4].

Сучасна концепція ДР виходить за межі суто мікроангіопатії і розглядає захворювання як нейросудинний синдром із взаємопов'язаними судинними, нейрогліальними та імунзапальними компонентами [5]. Гіперглікемія, тривалість ЦД, артеріальна гіпертензія та супутні кардіометаболічні розлади визначають базовий ризик виникнення й прогресування ретинального ураження, однак істотна міжіндивідуальна варіабельність перебігу свідчить про роль додаткових патобіологічних детермінант [5]. Попри доказову ефективність панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК) та інтравітреальної терапії інгібіторами васкулоендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) у зниженні ризику тяжких ускладнень, значна частка пацієнтів демонструє субоптимальну відповідь або зберігає тенденцію до прогресування, що актуалізує пошук системних маркерів для прогнозування клінічної траєкторії та персоніфікації спостереження [4, 5].

Запалення та ендотеліальна дисфункція вважаються ключовими механізмами, які пов'язують метаболічні порушення при ЦД2 із мікросудинним ушкодженням у сітківці. Хронічне низькоградієнтне запалення сприяє активації лейкоцитів і ендотелію, зростанню оксидативного стресу, порушенню гематоретинального бар'єра та формуванню мікроматембозу і капілярної неперфузії – процесів, що передують ішемії та неоваскуляризації [6-8]. У патогенезі ДР важливе місце посідає лейкостаз – адгезія та затримка лейкоцитів у просвіті ретинальних капілярів із подальшим локальним ушкодженням ендотелію; експериментальні дані демонструють, що інгібування адгезивних взаємодій здатне зменшувати судинну проникність і запальні зміни в сітківці при ЦД [8-10]. Таким чином, молекули адгезії розглядаються не лише як маркери, але й як потенційні медіатори прогресування ДР.

Критичним етапом трансендотеліальної міграції лейкоцитів є каскад адгезії, у якому первинне прикочування (rolling) забезпечують селектини, а стабільну адгезію – інтегрини та їхні ліганди [11]. Лселектин (LS, CD62L) конститутивно експресується на більшості циркулюючих лейкоцитів і бере участь у їхньому хоумінгу та рекрутингу; Еселектин (ES, CD62E) індукується на активованих ендотеліальних клітинах у відповідь на прозапальні стимули і відображає ендотеліальну активацію [12].

Протеолітичне «зрізання» (shedding) позаклітинних доменів зумовлює появу розчинних форм (soluble selectins) у плазмі/сироватці, які можуть відображати інтенсивність запальної та ендотеліальної відповіді при ЦД і його ускладненнях [12].

Таким чином, у клінічних дослідженнях у пацієнтів із ЦД2 описано підвищення сироваткових рівнів розчинного LS у разі наявності ДР і зв'язок даного маркера з показниками глікемічної експозиції [13], а також асоціації між ретинальним ураженням, змінами клітинної експресії CD62L і концентрацією циркулюючого LS [14]. Для ES повідомляли підвищення сироваткових рівнів при ретинопатії та їхній зв'язок із тяжчими її стадіями, зокрема в контексті інших розчинних адгезивних молекул [15, 16]. Водночас наявні результати є неоднорідними, що частково може відображати відмінності популяцій, критеріїв фенотипування та дизайну досліджень.

Окремий інтерес становить прогностичний потенціал селектинів. У одному з проспективних досліджень показано, що розчинний ES може виступати предиктором розвитку ДР у хворих на ЦД2, тоді як дискримінаційна цінність інших адгезивних маркерів була обмеженою [17]. Крім того, у когортному спостереженні продемонстровано, що циркулюючі селектини (зокрема LS) асоційовані з майбутнім розвитком мікросудинних ускладнень, включно з ДР, що підсилює аргументи на користь їхнього використання у стратифікації ризику [18]. Разом із тим у клінічній офтальмології досі бракує прагматичних, валідованих системних біомаркерів, здатних одночасно відображати тяжкість ДР та прогнозувати її швидке прогресування після стартового лікування [19]. У цьому контексті кількісна оцінка сироваткових рівнів LS та ES як доступних маркерів ендотеліальної активації та лейкоцитарного рекрутингу може мати прикладне значення для виділення пацієнтів із високим ризиком несприятливої траєкторії та оптимізації інтенсивності спостереження.

Ціль: оцінити сироваткові рівні L селектину (LS) та Еселектину (ES) як маркери тяжкості ДР і предиктори її швидкого прогресування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження були проведені з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження був отриманий дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика. Усі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь. За дизайном дослідження було когортним та проспективним.

У дослідження включено 136 пацієнтів із ЦД2 та ДР. Стадію ДР визначали на вихідному етапі за критеріями ВООЗ і класифікували як: непроліферативна ДР (НПДР), препроліферативна ДР (ППДР) та проліферативна ДР (ПДР). Ефективність стартового лікування та траєкторію захворювання оцінювали проспективно через 1-2 роки, розподіляючи пацієнтів на групи з відсутністю/повільним прогресуванням (grade 0-1) або швидким прогресуванням ДР (grade 2). Відсутність прогресування констатували за умови стабільності офтальмологічних параметрів; повільне прогресування – у разі погіршення окремих показників; швидке прогресування фіксували при переході захворювання на наступну стадію та/або суттєвому погіршенні більшості клінічних характеристик (зокрема, у пацієнтів із ПДР).

Упродовж дворічного періоду спостереження хворі отримували диференційоване лікування. Пацієнтам із НПДР проводили консервативну терапію, яка складалася з корекції глікемії, нормалізації показників гемостазу, застосування ангіопротекторів і метаболічних засобів, а також призначення статинів та фібрів за клінічними показаннями. Хворим із ППДР та ПДР виконували лазерні втручання у вигляді ПРЛК та, за потреби, фокальної лазерної коагуляції. Крім того, цим когортам переважно призначали курс анти-VEGF-терапії, що включав 5 щомісячних інтравітреальних ін'єкцій. Хірургічне втручання застосовували здебільшого в пацієнтів із ПДР: воно полягало у виконанні трипортової закритої субтотальної вітректомії (25 Ga) у поєднанні з етапом ПРЛК, видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою (залежно від стадії патологічного процесу використовували 18 % газоповітряну суміш C_3F_8 або силіконову олію 5700 мПа). Також для пацієнтів із ППДР та ПДР часто застосовували комбінований підхід, що поєднував інтравітреальні введення анти-VEGF-препаратів, ПРЛК та закрити трипортову субтотальну вітректомію 25 Ga.

Усім пацієнтам були виконані загальноприйнятні 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 авторефрактометрі HRK-7000 Huvitz; тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000; кератопахиметрія на приладі Oculus Pentacam AXL; біомікроскопія на щільній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk

Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; оптична когерентна томографія на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; за необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF; за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію.

У сироватці крові визначали вихідні рівні L-селектину (LS, нг/мл) та E-селектину (ES, нг/мл) імуноферментним методом «Human sE-selectin INSTANT ELISA™ Kit» виробництва Invitrogen ThermoFisher Scientific (USA) із застосуванням плашкового фотометра STAT FAX303/Plus (Awareness Technology, Inc., США), а також збирали дані щодо клініко-демографічних показників, зокрема віку, тривалості ЦД2 та рівня систолічного артеріального тиску (САТ).

Статистичний аналіз виконували у середовищі EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [20]. Нормальність розподілу неперервних показників оцінювали критерієм Шапіро-Вілکا; з огляду на переважно відмінний від нормального розподіл неперервні дані подано як медіана (Me) та міжквартильний інтервал [Q1-Q3], категоріальні – як n (%). Для порівняння рівнів селектинів між трьома стадіями ДР застосовували критерій Краскала-Волліса, а між двома незалежними групами – критерій Манна-Вітні. Відмінності часток між групами оцінювали χ^2 -критерієм Пірсона.

Асоціації маркерів із тяжкістю ДР оцінювали порядковою логістичною регресією (модель пропорційних шансів). Зв'язок із наявністю ПДР та ризиком швидкого прогресування оцінювали бінарною логістичною регресією. Для обох типів моделей розраховували відношення шансів (odds ratio, OR) та 95 % довірчий інтервал (95 % CI) для збільшення маркера на 10 нг/мл. Будували нескориговані (crude) моделі та скориговані моделі з урахуванням віку, тривалості ЦД2 та САТ як потенційних конфундерів. Для оцінки градієнта ризику та виявлення можливого дозозалежного ефекту додатково застосовували квартильний аналіз. Значення вихідних концентрацій LS та ES були категоризовані на квартилі (Q1-Q4). Відмінності часток ПДР та швидкого прогресування між квартилями оцінювали за допомогою χ^2 -критерія, а наявність лінійного тренду через упорядковані квартилі перевіряли тестом тренду (Cochran-Armitage). Дискримінаційну здатність селектинів оцінювали ROC (receiver operating characteristic)-аналізом із розрахунком площі під кривою (area under the curve, AUC) та 95 % CI за методом DeLong. Оптимальний поріг визначали за індексом Юдена з подальшим розрахунком чутливості, специфічності та позитивної/негативної прогностичної цінності (PPV/NPV) для досліджуваної вибірки. Рівень статистичної значущості становив $p < 0.05$; усі тести були двобічними. У межах кожного аналізу застосовували підхід complete-case.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 136 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) та діабетичною ретинопатією (ДР), у яких визначали вихідні рівні розчинних молекул адгезії – LS та ES. За вихідною стадією ДР пацієнти розподілилися наступним чином: НПДР – 60 (44.1 %) осіб, ППДР – 42 (30.9 %), ПДР – 34 (25.0 %). За результатами 1-2-річного проспективного спостереження після стартового лікування, відсутність прогресування ДР (grade 0) було зафіксовано у 28 (20.6 %) пацієнтів, повільне прогресування (grade 1) – у 29 (21.3 %), тоді як швидке прогресування (grade 2) виявили у 79 (58.1 %) хворих. Вік хворих суттєво не відрізнявся залежно від стадії захворювання: у групі НПДР медіана віку становила 65 [59-71.25] років, при ППДР – 64 [56.25-69.75] роки, а в пацієнтів із ПДР – 65 [61.25-70.75] років ($p = 0.277$ за критерієм Краскела–Волліса). Це дозволило нівелювати вплив вікового фактора при прямому міжгруповому порівнянні.

Загалом по вибірці медіана вихідної концентрації LS становила 43.95 [29.58-60.40] нг/мл, а ES – 46.55 [24.30-64.92] нг/мл. Оскільки розподіл обох маркерів достовірно відрізнявся від нормального ($p < 0.001$ за критерієм Шапіро–Вілکا для обох показників), для подальшого аналізу застосовувалися непараметричні методи.

Першим кроком було оцінено розподіл маркерів залежно від вихідної тяжкості ДР. Виявлено виражений стадійний градієнт: базові концентрації обох селектинів статистично значуще відрізнялися між стадіями ($p < 0.001$ за критерієм Краскела–Волліса) та монотонно зростали в напрямку більш тяжкої стадії ДР. Зокрема, рівні LS становили 25.95 [22.48-38.60] нг/мл при НПДР, підвищувалися до 55.65 [50.02-62.05] нг/мл при ППДР і досягали максимуму 67.15 [49.00-74.15] нг/мл у групі ПДР. Аналогічна динаміка спостерігалася і для ES: 24.30 [21.25-32.50] нг/мл при НПДР, 62.30 [48.38-66.72] нг/мл при ППДР та 70.55 [59.02-76.62] нг/мл при ПДР (рис. 1).

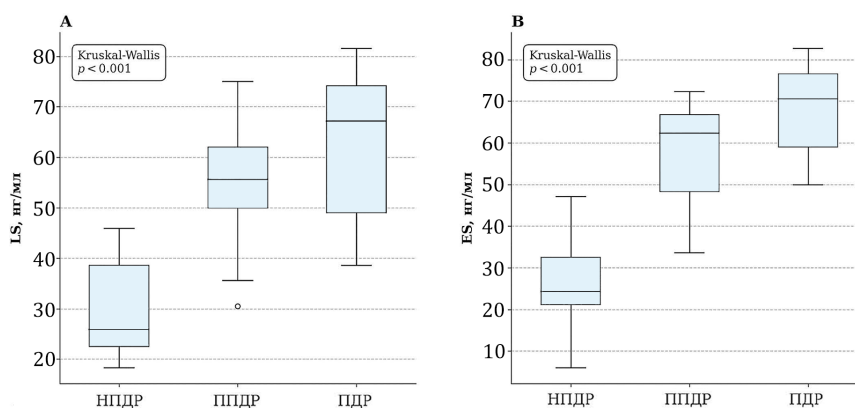


Рисунок 1. Розподіл базових концентрацій L-селектину (А) та Е-селектину (В) у пацієнтів із НПДР, ППДР та ПДР

Примітки: Дані подано у вигляді ящиків діаграм (boxplots), де горизонтальна лінія відображає медіану, ящик – міжквартильний інтервал (IQR), вуса – $1.5 \times \text{IQR}$. Міжгрупові відмінності оцінено критерієм Краскела–Волліса ($p < 0.001$ для обох маркерів). ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – Е-селектин

Пацієнти з наявною ПДР мали достовірно вищі рівні LS (67.15 проти 38.60 нг/мл, $p < 0.001$) та ES (70.55 проти 35.05 нг/мл, $p < 0.001$) порівняно з об'єднаною групою НПДР/ППДР (критерій Манна–Вітні). Схожа закономірність спостерігалася і для проспективної кінцевої точки: в осіб зі швидким прогресуванням (grade 2) базові рівні LS (57.60 проти 25.40 нг/мл) та ES (62.50 проти 24.30 нг/мл) були суттєво вищими, ніж у пацієнтів із відсутністю або повільним прогресуванням ДР (grade 0-1) (обидва $p < 0.001$).

Для відокремлення зв'язку селектинів із тяжкістю та прогресуванням ДР від впливу потенційних конфаундерів (віку, тривалості ЦД2 та САТ), було застосовано скориговані моделі логістичної

регресії з поданням OR для збільшення концентрації маркерів на кожні 10 нг/мл. Як видно зі зведеної Таблиці 1, підвищення концентрації селектинів залишалося потужним незалежним предиктором як поточної тяжкості ДР, так і швидкого прогресування захворювання в майбутньому. При цьому зростання базового рівня LS на 10 нг/мл асоціювалося з підвищенням ризику швидкого прогресування у 4.77 раза ($p < 0.001$).

Для ілюстрації дозозалежного характеру (градієнта ризику) виявлених асоціацій, змінні LS та ES були категоризовані на квартилі (Q1-Q4). Встановлено достовірний лінійний тренд ($p < 0.001$ для всіх порівнянь за тестом тренду): частота як ПДР, так і швидкого прогресування стрімко зростала

з підвищенням квартиля обох маркерів. Зокрема, при розподілі за квартилями LS (від Q1 з медіаною 23.15 нг/мл до Q4 з медіаною 68.55 нг/мл), частка пацієнтів із наявною ПДР зростала від 0.0 % у Q1 до

11.8 % у Q2, 26.5 % у Q3 та 61.8 % у Q4. Аналогічна динаміка для ES спостерігалася і щодо частоти проспективного швидкого прогресування: 2.9 % у Q1, 50.0 % у Q2, 82.4 % у Q3 та 97.1 % у Q4.

Таблиця 1. Консолідований логістичний регресійний аналіз асоціацій L- та E-селектинів зі стадією ДР, наявністю ПДР та швидким прогресуванням

Залежна змінна / маркер (+10 нг/мл)	Нескоригована модель OR (95% CI)	p	Скоригована модель* OR (95% CI)	p_adj
Стадія ДР (порядкова регресія, НПДР-ПДР)				
LS	3.98 (2.85-5.57)	<0.001	3.97 (2.82-5.60)	<0.001
ES	5.79 (3.67-9.15)	<0.001	5.77 (3.64-9.13)	<0.001
Наявність ПДР (бінарна регресія, ПДР vs НПДР/ППДР)				
LS	2.49 (1.78-3.49)	<0.001	2.46 (1.74-3.49)	<0.001
ES	3.20 (2.05-5.00)	<0.001	3.12 (2.00-4.88)	<0.001
Швидке прогресування (бінарна регресія, grade 2 vs 0-1)				
LS	4.91 (2.92-8.25)	<0.001	4.77 (2.84-7.99)	<0.001
ES	2.43 (1.85-3.21)	<0.001	2.39 (1.81-3.17)	<0.001

Примітки: ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин; OR – відношення шансів (odds ratio); CI – довірчий інтервал (confidence interval); p – рівень статистичної значущості для нескоригованої моделі; p_adj – рівень статистичної значущості для скоригованої моделі.

*Корекція на вік, тривалість цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та систолічний артеріальний тиск (САТ)

Подібний виражений градієнт ризику зафіксовано і для ES (від Q1 з медіаною 22.00 нг/мл до Q4 з медіаною 70.85 нг/мл): за частотою ПДР показники становили 0.0 % у Q1 та Q2, з різким зростанням до 44.1 % у Q3 та 55.9 % у Q4.

Частота швидкого прогресування ретинопатії у квартилях ES також послідовно збільшувалася: від 17.1 % у Q1 до 48.5 % у Q2, 67.6 % у Q3 та досягла абсолютних 100.0 % у найвищому квартилі Q4 (рис. 2).

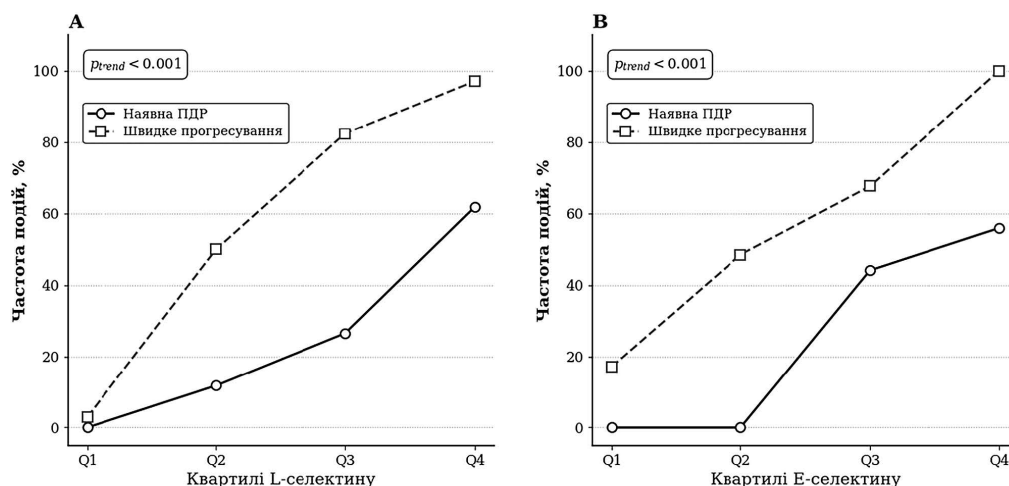


Рисунок 2. Градієнт частоти наявної ПДР та проспективного швидкого прогресування ДР (grade 2) залежно від квартилів вихідних концентрацій LS (A) та ES (B)

Примітки: Наведено відсоток подій у кожному квартилі; тест тренду за порядковим зростанням квартилів показав статистичну значущість (p_trend < 0.001). ДР – діабетична ретинопатія; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин

Із практичної точки зору, для стратифікації ризику та визначення порогових значень, було проведено ROC-аналіз. Обидва маркери продемонстрували хорошу/відмінну дискримінаційну здатність (AUC > 0.85) (табл. 2; рис. 3). Найвищу предиктивну цінність щодо швидкого прогресування продемонстрував LS із AUC 0.932 (95 % CI

0.887-0.976); при оптимальному порозі (Youden cut-off) 40.6 нг/мл чутливість становила 88.6 %, специфічність – 86.0 %, а PPV сягала 89.7 %. Для ідентифікації наявної ПДР найбільш інформативним був ES (AUC 0.892, 95 % CI 0.838-0.946) із порогом відсікання 50.0 нг/мл (чутливість 100.0 %, специфічність 72.5 %).

Таблиця 2. ROC-аналіз для LS та ES як предикторів ПДР та швидкого прогресування ДР

Маркер	Кінцева точка	AUC (95 % CI)	Оптим. поріг (нг/мл)	Чутливість	Специфічність	PPV	NPV
LS	ПДР (ПДР vs НПДР/ППДР)	0.853 (0.784-0.922)	65.9	61.8 %	95.1 %	80.8 %	88.2 %
	Швидке прогресування ДР (grade 2 vs 0-1)	0.932 (0.887-0.976)	40.6	88.6 %	86.0 %	89.7 %	84.5 %
ES	ПДР (ПДР vs НПДР/ППДР)	0.892 (0.838-0.946)	50.0	100.0 %	72.5 %	54.8 %	100.0 %
	Швидке прогресування ДР (grade 2 vs 0-1)	0.870 (0.809-0.930)	51.2	69.6 %	93.0 %	93.2 %	68.8 %

Примітки: ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин; ROC – receiver operating characteristic; AUC – площа під кривою (area under the curve); CI – довірчий інтервал; PPV/NPV – позитивна/негативна прогностична цінність (positive/negative predictive value) для досліджуваної вибірки

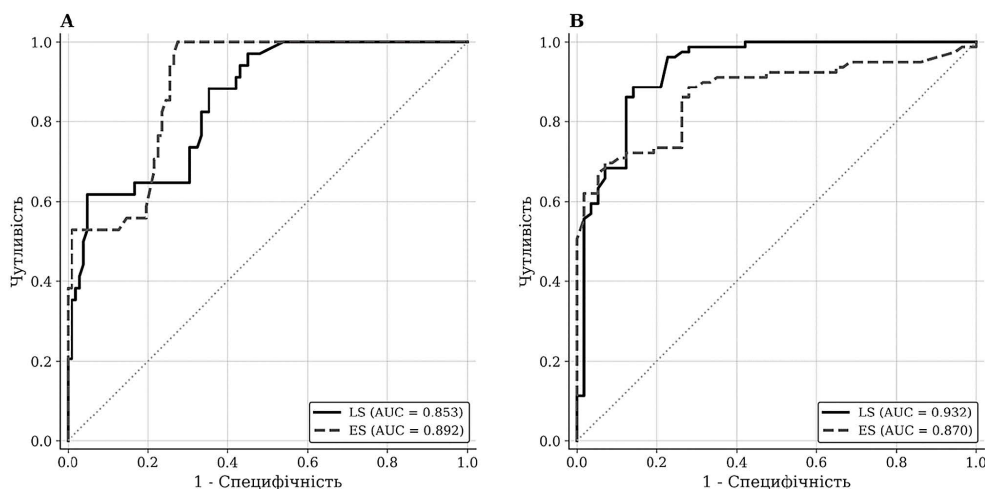


Рисунок 3. ROC-криві для ПДР (ПДР vs НПДР/ППДР) (А) та швидкого прогресування (grade 2 vs 0-1) (В) з використанням вихідних рівнів LS та ES

Примітки: AUC наведено в легенді. ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин; AUC – площа під кривою (area under the curve)

У підсумку, виявлено виразний стадійний градієнт концентрацій розчинних молекул адгезії з прогресуванням ДР, а також суттєві відмінності вихідних рівнів селектинів між пацієнтами з різними темпами подальшого розвитку захворювання. На цьому тлі як L-селектин, так і E-селектин демонстрували узгоджені, дозозалежні зв'язки з наявною ПДР та ризиком швидкого прогресування ДР (у логістичних моделях), залишаючись потужними предикторами навіть після корекції на системні фактори ризику. ROC-аналіз засвідчив високу дискримінаційну здатність обох маркерів ($AUC > 0.85$), що обґрунтовує подальшу оцінку клінічної релевантності цих асоціацій та їхнього можливого місця у прагматичній стратифікації ризику несприятливого перебігу мікросудинного ураження сітківки.

ОБГОВОРЕННЯ

У проведеному дослідженні продемонстровано, що високі сироваткові рівні розчинних L- та E-селектинів асоціюються не лише з більш тяжкими

стадіями ДР на тлі ЦД2, але й виступають надійними предикторами її швидкого прогресування протягом 1-2 років після стартового лікування. Отримані дані свідчать, що концентрації обох маркерів монотонно зростали від непроліферативної до проліферативної стадії, а їхнє подальше підвищення багаторазово збільшувало шанси несприятливої клінічної траєкторії – незалежно від віку, тривалості ЦД2 та рівня САТ. Такі результати узгоджуються з концепцією ендотеліальної дисфункції та хронічного низькоградієнтного запалення як ключових патогенетичних рушіїв мікросудинних ускладнень, де молекули адгезії відіграють центральну роль у процесах лейкостазу та локального пошкодження гематоретинального бар'єра [6-12].

Виявлена стадійна ескалація рівнів LS і ES узгоджується з попередніми клінічними спостереженнями, які пов'язували циркулюючі молекули адгезії з фенотипом ДР. У ранніх роботах у пацієнтів із ЦД показано, що підвищення розчинного Еселектину та інших адгезивних молекул асоціюється

з наявністю ДР та тяжкими її проявами, а сироватка таких хворих здатна стимулювати міграцію ретинальних капілярних ендотеліальних клітин, причому блокування розчинного ES специфічними антитілами зменшувало цей ефект, що підкреслює не лише маркерний, але й потенційно ефекторний компонент розчинних форм селектинів [21]. Для LS у хворих на ЦД2 описано вищі сироваткові концентрації у разі ДР порівняно з контролем та зв'язок із ступенем ретинального ураження, що розглядалось як відображення лейкоцитарної активації та зсуву в бік прозапального фенотипу захворювання [22]. Поглиблюють біологічну правдоподібність дані щодо порушення поверхневої експресії LS на лімфоцитах і посилення їхньої адгезії до ендотелію в пацієнтів із ДР, паралельно зі зростанням сироваткового LS [23]. Для ES сучасніші результати також підтримують його зв'язок із ДР: продемонстровано, що підвищені плазмові рівні Еселектину можуть супроводжувати розвиток ретинопатії та відображати ендотеліальну активацію в контексті діабетичної мікроангіопатії [24], а рівні Еселектину та інших адгезивних молекул корелюють зі стадіями ДР у популяціях із різним кардіометаболічним профілем [25]. Сукупно ці дані узгоджуються з отриманим зростаючим у даному дослідженні градієнтом селектинів від НПДР до ПДР і підтримують концепцію системного запально-ендотеліального «відбитка» прогресуючої ДР.

Разом із тим дані щодо використання селектинів для прогнозування перебігу ДР залишаються неоднорідними, що слід враховувати при інтерпретації прогностичної моделі. Частина досліджень у ЦД2 не виявляла незалежної асоціації розчинних адгезивних молекул із наявністю або прогресуванням ДР, що може бути зумовлено відмінностями у фенотипуванні ретинопатії, структурі вибірки, супутній терапії та спектрі врахованих конфаундерів [26]. Натомість у більш сучасних роботах описано, що селектини та інші молекули адгезії можуть бути пов'язані з мікросудинними ускладненнями при ЦД2 у динаміці, підкреслюючи потенційну прогностичну роль системної ендотеліальної активації для ураження органівмішеней [27]. Додатково, у проспективній когорті було показано, що розчинний Еселектин на момент встановлення діагнозу ЦД2 був вищим у осіб, в яких ретинопатія розвинулась у подальшому, хоча й підкреслено домінуючий внесок глікемічного контролю у прогноз [28]. Відмінності між дослідженнями можуть відображати як різний внесок метаболічних і гемодинамічних факторів у конкретних популяціях, так і те, що селектини є маркерами динамічного процесу лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії, чутливої до впливу супутніх станів та терапевтичних втручань.

Патофізіологічно зв'язок LS/ES із тяжкістю та швидким прогресуванням ДР має чітку біологічну правдоподібність. Діабетичне середовище з хронічною гіперглікемією, оксидативним стресом і опосередкованою цитокінами активацією ендотелію підсилює експресію адгезивних молекул, сприяючи рекрутингу лейкоцитів, мікросудинній оклюзії та порушенню гематоретинального бар'єра [6-12]. Лейкостаз розглядається як один із ранніх і патогенетично значущих феноменів діабетичної ретинальної мікроангіопатії: експериментально блокада ICAM1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) суттєво зменшує ретинальну адгезію лейкоцитів і судинну проникність [29], а генетичний дефіцит ключових молекул адгезії (ICAM1/CD18) сповільнює розвиток судинних уражень у моделях ДР [30]. У цьому каскаді ES як індукційний ендотеліальний селектин відображає стан ендотеліальної активації та «готовність» мікросудинного русла до лейкоцитарного рекрутингу, тоді як LS відображає ступінь активації й мобілізації лейкоцитарної ланки, включно з процесами shedding та змінами афінності/сигналіну під час первинного прикочування лейкоцитів і переходу до стабільної адгезії [11, 12]. Крім того важливо, що огляди з молекулярної патофізіології ДР підкреслюють можливу функціональну роль розчинних форм адгезивних молекул, які можуть впливати на ангіогенез та ендотеліальну міграцію, що додає механістичної ваги спостережуваним асоціаціям [21, 31].

Диференційований вклад LS та ES у прогноз також виглядає логічним. У досліджуваній когорті L-селектин продемонстрував вищу прогностичну цінність щодо ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії. З патогенетичної точки зору це може свідчити про ключову роль активованого (праймованого) лейкоцитарного пулу в ініціації каскаду гострого запалення та подальшій мікросудинній декомпенсації на тлі стартової терапії. Натомість ES демонстрував особливо високу інформативність щодо наявності ПДР, що може відповідати етапу, коли ендотеліальна активація та ішемічно-ангіогенний сигнал досягають максимуму, зростає експресія адгезивних молекул і стабілізується системний «відбиток» тяжкої ретинальної ішемії. Виявлені під час кuartильного аналізу узгоджені дозозалежні тренди для обох маркерів свідчать на користь континуального (градієнтного), а не порогового характеру наростання ризику. З клінічної точки зору це має принципове значення: сироватковий рівень селектинів відображає не стільки бінарний факт наявності патологічного процесу, скільки ступінь його інтенсивності та біологічної агресивності.

Клінічна значущість отриманих даних полягає в тому, що LS та ES можуть доповнювати офтальмологічне стадіювання як прагматичні системні

маркери для стратифікації ризику несприятливо-го перебігу захворювання після стартового лікування. З практичної точки зору, такі результати обґрунтовують доцільність більш інтенсивного моніторингу та раннього залучення високотехнологічних візуалізаційних методів у пацієнтів із високими вихідними концентраціями селектинів. Такий підхід сприятиме раціональній пріоритизації медичних ресурсів для когорти найвищого ризику, виступаючи перспективним доповненням до стандартних офтальмологічних критеріїв та чинних клінічних настанов із ведення ДР [4]. Водночас порогові значення, отримані в ході ROC-аналізу потребують зовнішньої валідації в незалежних когортах і різних клінічних контекстах, включно з іншими системами стадіювання ДР та профілями супутньої терапії.

До сильних сторін роботи належать проспективний дизайн із оцінкою клінічної траєкторії після стартового лікування, використання стандартизованого імуоферментного визначення маркерів, застосування регресійного підходу з корекцією на ключові клінічні конфаундери та перевірка градієнта ризику кuartильним аналізом і ROC-характеристиками. Обмеженнями є помірний обсяг вибірки, що може впливати на стабільність порогів і точність оцінок; потенційне залишкове змішування через неврахування показників метаболічного контролю, ліпідного профілю, функції нирок і протизапальної/ліпідознижувальної терапії як можливих модифікаторів рівнів адгезивних молекул; а також одноразове вихідне вимірювання LS/ES без оцінки динаміки їхніх рівнів. Подальші дослідження доцільно спрямувати на мультицентрову валідацію запропонованих моделей, аналіз часової динаміки селектинів, інтеграцію з офтальмологічними параметрами ішемії/неоваскуляризації та іншими біомаркерами ендотеліальної активації й запалення з оцінкою доданої прогностичної цінності та клінічної користі комбінованих підходів.

ВИСНОВКИ

1. Вихідні сироваткові рівні LS та ES у 136 пацієнтів із ЦД2 та ДР зростали монотонно зі збільшенням тяжкості ДР ($p < 0.001$): для LS – 25.95 [22.48–38.60] нг/мл при НПДР, 55.65 [50.02–62.05] нг/мл при ППДР і 67.15 [49.00–74.15] нг/мл при ПДР; для ES – 24.30 [21.25–32.50], 62.30 [48.38–66.72] та 70.55 [59.02–76.62] нг/мл відповідно.

2. У скоригованій порядковій логістичній регресії (вік, тривалість ЦД2, CAT) підвищення маркерів на кожні 10 нг/мл незалежно асоціювалося з переходом до тяжчої стадії ДР: OR 3.97 для LS та OR 5.77 для ES (обидва $p < 0.001$).

3. Високі вихідні рівні селектинів були пов'язані з ризиком швидкого прогресування ДР протягом 1-2 років після стартового лікування: у групі grade 2 базові медіани становили 57.60 нг/мл для LS і 62.50 нг/мл для ES проти 25.40 та 24.30 нг/мл у групі grade 0-1 (обидва $p < 0.001$); у скоригованих моделях OR для швидкого прогресування дорівнював 4.77 для LS і 2.39 для ES на кожні +10 нг/мл (обидва $p < 0.001$).

4. Кuartильний аналіз підтвердив дозозалежний градієнт ризику ($p_{\text{trend}} < 0.001$): частка ПДР зростала від 0.0 % у найнижчому кuartилі LS до 61.8 % у найвищому, а частка швидкого прогресування – від 2.9 % до 97.1 %; для ES частка швидкого прогресування підвищувалася від 17.1 % у Q1 до 100.0 % у Q4.

5. ROC-аналіз засвідчив високу/відмінну дискримінаційну здатність маркерів ($AUC > 0.85$) та дозволив визначити прагматичні пороги для досліджуваної вибірки: для прогнозування швидкого прогресування найінформативнішим був LS (AUC 0.932; поріг 40.6 нг/мл; чутливість 88.6 %; специфічність 86.0 %; PPV 89.7 %; NPV 84.5 %), а для ідентифікації наявної ПДР – ES (AUC 0.892; поріг 50.0 нг/мл; чутливість 100.0 %; специфічність 72.5 %; PPV 54.8 %; NPV 100.0 %).

6. Сукупність результатів обґрунтовує доцільність розглядання LS та ES як системних маркерів тяжкості ДР і предикторів її швидкого прогресування після стартового лікування, однак запропоновані порогові значення та прогностичні характеристики потребують зовнішньої валідації.

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.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ

Зовнішнього фінансування дослідження не передбачалося.

REFERENCES

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. ISBN: 978-2-930229-98-0.
- [2] World Health Organization. Diabetes. Fact sheet. Updated November 14, 2024.
- [3] Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.opththa.2021.04.027.

- [4] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):P66-P145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025. Epub 2019 Sep 25. Erratum in: *Ophthalmology*. 2020 Sep;127(9):1279. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.047.
- [5] Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 17;2:16012. doi: 10.1038/nrdp.2016.12.
- [6] Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020 Nov 6;11:583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.
- [7] Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 22;19(4):942. doi: 10.3390/ijms19040942.
- [8] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Sep;30(5):343-58. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002.
- [9] Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Sep 14;96(19):10836-41. doi: 10.1073/pnas.96.19.10836.
- [10] Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001 Jan;158(1):147-52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1.
- [11] Jousen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004 Sep;18(12):1450-2. doi: 10.1096/fj.03.1476fje.
- [12] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*. 2007 Sep;7(9):678-89. doi: 10.1038/nri2156.
- [13] McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2015 Aug 1;107(3):331-9. doi: 10.1093/cvr/cvv154.
- [14] Zarbock A, Ley K, McEver RP, Hidalgo A. Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow. *Blood*. 2011 Dec 22;118(26):6743-51. doi: 10.1182/blood-2011-07-343566.
- [15] Karadayi K, Top C, Gülecek O. The relationship between soluble L-selectin and the development of diabetic retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003 Jun;11(2):123-9. doi: 10.1076/ocii.11.2.123.15920.
- [16] MacKinnon JR, Knott RM, Forrester JV. Altered L-selectin expression in lymphocytes and increased adhesion to endothelium in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep;88(9):1137-41. doi: 10.1136/bjo.2003.040329.
- [17] Ersanli D, Top C, Oncül O, Aydın A, Terekci H. Relationship between serum soluble E-selectin levels and development of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(5):474-9. doi: 10.1080/00365510601110148.
- [18] Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, Inukai G, Niirō E, Miyake S. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabet Med*. 2002 Oct;19(10):822-6. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00799.x.
- [19] Nowak M, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Swietochowska E, Siemińska L, et al. Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy. *Clin Exp Med*. 2008 Sep;8(3):159-64. doi: 10.1007/s10238-008-0173-z.
- [20] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- [21] Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Ebeling P, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study group. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin are associated with micro- and macrovascular complications in Type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2006 May-Jun;20(3):188-95. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.005.
- [22] Blum A, Pastukh N, Socea D, Jabaly H. Levels of adhesion molecules in peripheral blood correlate with stages of diabetic retinopathy and may serve as bio markers for microvascular complications. *Cytokine*. 2018 Jun;106:76-79. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.014.
- [23] Yao Y, Du J, Li R, Zhao L, Luo N, Zhai JY, et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2019 Mar;95(1121):162-168. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136102.
- [24] Ekelund C, Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M. Are soluble E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 potential predictors for the development of diabetic retinopathy in young adults, 15-34 years of age? A Swedish prospective cohort study. *PLoS One*. 2024 Jun 6;19(6):e0304173. doi: 10.1371/journal.pone.0304173.
- [25] Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):156-63. doi: 10.1007/s001250051594.

- [26] Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- [27] Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schaumberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Apr;131(4):514-21. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2299.
- [28] Rajab HA, Baker NL, Hunt KJ, Klein R, Cleary PA, Lachin J, et al.; DCCT/EDIC Group of Investigators. The predictive role of markers of Inflammation and endothelial dysfunction on the course of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015 Jan-Feb;29(1):108-14. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.004.
- [29] Boulbou MS, Koukoulis GN, Petinaki EA, Germeis A, Gourgoulis KI. Soluble adhesion molecules are not involved in the development of retinopathy in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2004 Sep;41(3):118-22. doi: 10.1007/s00592-004-0154-y.
- [30] Olson JA, Whitelaw CM, McHardy KC, Pearson DW, Forrester JV. Soluble leucocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy stimulate retinal capillary endothelial cell migration. *Diabetologia.* 1997 Oct;40(10):1166-71. doi: 10.1007/s001250050802.
- [31] Spijkerman AM, Gall MA, Tarnow L, Twisk JW, Lauritzen E, Lund-Andersen H, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007 Sep;24(9):969-76. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02217.x.

A.V. Serdyuk

Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

Serum L- and E-selectins as predictors of severity and rapid progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes

Background. Diabetic retinopathy (DR) on the background of type 2 diabetes mellitus (DM2) is characterized by heterogeneity of the course, and the prediction of rapid progression after initial treatment requires available systemic markers of endothelial activation and inflammation.

Aim: to evaluate serum levels of L selectin (LS) and E selectin (ES) as markers of DR severity and predictors of its rapid progression.

Materials and methods. In a prospective cohort study, 136 patients with DM2 and DR, staged according to WHO criteria as non-proliferative (NPDR), pre-proliferative (PPDR) and proliferative (PDR), were examined. Baseline LS/ES levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Clinical trajectory was assessed after 1-2 years, distinguishing between no/slow progression (grade 0-1) and rapid progression (grade 2) of DR. Nonparametric tests, logistic regression with adjustment for age, duration of T2DM and systolic blood pressure, and ROC analysis were used.

Results. LS and ES concentrations increased monotonically with DR stage ($p < 0.001$): LS – 25.95, 55.65 and 67.15 ng/ml in NPDR/PPDR/PDR; ES – 24.30, 62.30 and 70.55 ng/ml, respectively. In adjusted ordinal regression, a 10 ng/mL increase in markers was associated with progression to a more severe stage of DR (OR 3.97 for LS; OR 5.77 for ES; both $p < 0.001$). Their high baseline levels predicted rapid disease progression (adjusted OR per 10 ng/mL: 4.77 for LS and 2.39 for ES; both $p < 0.001$). LS had excellent discrimination of rapid progression of DR (AUC 0.932; threshold 40.6 ng/mL), whereas ES best identified existing PD (AUC 0.892; threshold 50.0 ng/mL).

Conclusion. LS and ES are systemic markers of DR severity and independent predictors of its rapid progression over 1-2 years, although the cutoff values require external validation.

Keywords: Diabetic Retinopathy; Type 2 Diabetes Mellitus; L-Selectin; E-Selectin; Endothelial Activation; Biomarkers; Disease Progression; Risk Prediction.

**О. О. Дядик***Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>**П. В. Кравчук**Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
<https://orcid.org/0009-0003-8860-9864>

Морфологічні особливості м'язово-апоневротичних країв гризового дефекту при парастомальних грижах та фіксація сітчастого імплантату

Актуальність. Попри вдосконалення хірургічних методик, профілактика та лікування парастомальних гриж (ПГ) залишаються пріоритетним завданням абдомінальної хірургії через високу частоту їхнього виникнення (до 30 %). Розвиток ПГ детермінований не лише механічним чинником, а й дегенеративними змінами апоневрозу, що зумовлює високу схильність до рецидивів і обґрунтовує доцільність застосування глибокої алопластики.

Ціль: вивчення морфологічних особливостей м'язово-апоневротичних країв гризових дефектів при парастомальних грижах, обґрунтування розташування та фіксації сітчастого імплантату.

Матеріали та методи. Виконано морфологічне дослідження м'язово-апоневротичних країв у трьох групах пацієнтів. Основну групу дослідження (група I) склали 22 хворих із парастомальними грижами, яким виконувалося планове хірургічне лікування з резекцією ділянки черевної стінки, що включала край гризового кільця. Групу порівняння 1 (група II) становили 26 пацієнтів із вентральними грижами, яким проводилась планова герніопластика. Групу порівняння 2 (група III) сформували 23 пацієнти із серединними післяопераційними ранами без гризового дефекту, які проходили оперативне втручання з інших причин (лапаротомія або ревізія черевної порожнини). Морфологічні дослідження проводилися шляхом забарвлення гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном та за Азан трихром.

Результати. У пацієнтів I групи виявлено виражену деструкцію та дистрофію м'язово-апоневротичного комплексу з набряком, розволокненням колагену та активним запаленням (мікроабсцеси, гранульоми навколо лігатур), що свідчить про неповноцінну локальну репарацію. У II групі зафіксовано помірні атрофічні зміни та розрідження колагенових волокон при збереженій цілісності глибоких шарів, що відповідає хронічному адаптивно-ремоделювальному процесу з мінімальним запаленням. Гістоархітекtonіка тканин у III групі залишалася незмінною; виявлені поодинокі ущільнення сполучної тканини мали суто фізіологічний віковий характер.

Висновки. Розміщення сітчастого імплантату в глибоких шарах є патогенетично доцільнішим, оскільки забезпечує надійну фіксацію до стабільних анатомічних структур, тоді як поверхневе розміщення імплантату асоціюється з високим ризиком реактивного запалення, сером та інфекційних ускладнень. Застосування модифікованої задньої методики розділення анатомічних компонентів та розміщення сітчастого імплантату в глибоких шарах передньої черевної стінки демонструє довгострокову ефективність, що підтверджується відсутністю рецидивів у термін до 12 місяців спостереження.

Ключові слова: парастомальна грижа, вентральна грижа, серединна рана, апоневротичні тканини, морфологія, алопластика, сітчастий імплантат.

Актуальність. Парастомальна грижа (ПГ) є одним із найпоширеніших віддалених ускладнень після формування стоми, з частотою виникнення

від 30 % до 50 % залежно від типу стоми, терміну спостереження та методу діагностики [1, 2]. Згідно з даними п'ятирічного проспективного дослідження,

Suggested Citation:

Diadyk OO, Kravchuk PV. Morphological features of musculoaponeurotic edges of hernia defect in parastomal hernias and fixation of mesh implant. Med Sci Ukr. 2026;22(1):42–47. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.05>

*Corresponding author (marchelo777z@gmail.com)



частота ПГ досягає 37,8 %, а при кінцевій колостоми – до 48,1 % [1, 3]. Це ускладнення призводить до погіршення якості життя пацієнтів, створює ризик розвитку ущемлення та обмежує функціональність стоми [4].

Фактори, що сприяють формуванню ПГ, включають підвищений внутрішньочеревний тиск, технічні особливості створення стоми, розташування дефекту відносно прямих м'язів живота та морфологічні зміни тканин навколо стоми [5, 6]. Морфологічні дослідження показують, що у зоні парастомальної грижі спостерігається стоншення м'язово-апоневротичних структур, зменшення щільності колагенових волокон та зміна співвідношення колагену I/III типу на користь менш міцного типу III [7]. Також виявляють ознаки хронічного запалення, що супроводжується периваскулярною інфільтрацією та набряком, що знижує здатність тканин протидіяти механічному навантаженню [8].

Класичні методи хірургічного лікування, зокрема «onlay» та Sugarbaker, демонструють певне зниження частоти рецидивів, але й надалі супроводжуються невдачами: при поверхневому (onlay) розташуванні сітки рецидиви досягають 20-30 %, а при використанні лапароскопічного варіанту операції Sugarbaker – близько 6-10 %, однак зберігається ризик інфекцій та ерозії кишки [9, 10]. Недоліки більшості методів пов'язані з тим, що укріплюється лише поверхнева частина дефекту, тоді як глибші, морфологічно ослаблені шари, залишаються без належної підтримки.

Дослідження морфологічних особливостей країв дефекту будуть слугувати підґрунтям для обґрунтування розміщення сітчастого імплантату в глибоких шарах черевної стінки при виконанні алогерніопластики. Такий підхід потенційно здатний компенсувати структурну слабкість тканин, зменшити частоту рецидивів та покращити віддалені результати лікування.

Ціль: вивчення морфологічних особливостей м'язово-апоневротичних країв грижевих дефектів при парастомальних грижах, обґрунтування розташування та фіксації сітчастого імплантату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі етапи 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.), а також згідно з чинним законодавством України. Протокол дослідження схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Усі пацієнти, залучені до дослідження, були ознайомлені з його метою та надали письмову інформовану згоду на участь.

Проведено комплексне патоморфологічне дослідження м'язово-апоневротичних тканин 71 пацієнта (37 жінок – 52,1 %, 34 чоловіки – 47,9 %) віком 25-74 років, середній вік становив 45,5 ($\pm 0,8$) року. Основну групу (група I) склали 22 хворих із парастомальними грижами, яким виконувалося планове хірургічне лікування. Групу порівняння 1 (група II) становили 26 пацієнтів із вентральними грижами, яким проводилася герніопластика. Групу порівняння 2 (група III) сформували 23 пацієнти із серединними післяопераційними ранами без грижового дефекту, яким виконували оперативні втручання з інших показань (лапаротомія або ревізії черевної порожнини).

Матеріал для дослідження, зокрема фрагменти апоневротичних та м'язових тканин країв грижового дефекту (або відповідних ділянок передньої черевної стінки у контрольних групах) розміром 1,0×1,0 см, був отриманий під час виконання хірургічних втручань за інформованою згодою пацієнтів. Комплексне патоморфологічне дослідження виконувалося на кафедрі клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Зібраний операційний матеріал підлягав комплексному патоморфологічному вивченню.

Отримані фрагменти ділянок апоневротичних і м'язових тканин із зони дефекту (або аналогічної ділянки передньої черевної стінки у контрольних групах) фіксували у 10 %-му розчині нейтрального забуференого формаліну (pH 7,4) протягом 24-48 годин. Після фіксування матеріалу виконувалася проводка в апараті Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія), подальша заливка в парафінові блоки на апараті Histo Star (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія). Після обробки парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Велика Британія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2-3 мкм. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, для встановлення стану апоневротичних та м'язових структур, оцінці змін колагенових волокон, процесів фіброгенезу проводили забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном та за Азан трихром (Diapath S.p.A., Italy) [11].

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування зразків виконували з використанням світлооптичних мікроскопів ZEISS (Німеччина), обладнаних системою цифрової обробки зображень Axiolmager.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При патоморфологічному дослідженні країв грижового дефекту у пацієнтів I групи (з парастомальними грижами) в апоневротичних тканинах спостерігалися виражені деструктивно-дистрофічні зміни, що проявлялися інтерстиціальним набряком, вогнищевими крововиливами, дисмуккоїдозом і розволокненням колагенових волокон.

Міжволокнистий простір був насичений клітинами запального ряду – переважно нейтрофілами, лімфоцитами та плазмоцитами, які формували лейкоцитарну та лейко-лімфо-плазмоцитарну інфільтрацію (див. рис. 1а). Додатково виявлялися вогнища хронічного запалення, а поблизу лігатур – зони гострої запальної реакції з формуванням мікроабсцесів та гранульом навколо стороннього матеріалу. Така морфологічна картина свідчить про поєднання хронічного персистуючого запалення з локальними осередками гострої реакції, що відображає сповільнену репарацію та ослаблення м'язово-апоневротичних структур у ділянці стоми.

У фрагментах м'язових волокон пацієнтів І групи виявлялися виражені дегенеративно-дистрофічні зміни, що проявлялися нерівномірною товщиною волокон і втратою поперечної посмугованості. Частина волокон мала ознаки атрофії з редукцією ядер і зменшенням об'єму цитоплазми (див. рис. 1б). Дегенеративні зміни були більш виражені в ділянках, прилеглих до апоневрозу, тоді як у глибших шарах м'язів, що не контактують із передньою черевною стінкою, запальна реакція мала поодинокий характер. На тлі таких змін спостерігалось розростання грануляційної та незрілої сполучної тканини, що свідчить про тривалий хронічно-запальний процес і неповноцінність репарації у зоні гризового дефекту.

По краю гризового дефекту у пацієнтів І групи серед апоневротичної тканини виявлялися вогнищеві скупчення жирових клітин, що переходили в навколишню строму без чітких меж. У цих зонах визначалась запальна клітинна інфільтрація, переважно з лімфоцитів, нейтрофілів і поодиноких плазматичних клітин (див. рис. 1в). Така картина свідчить про реактивно-хронічний запальний процес, який підтримує деградацію міжклітинного матриксу та послаблює тканини гризового кільця.

Поряд із описаними патологічними змінами в ділянках фіброзно-м'язового комплексу, окрім вираженої запальної реакції, спостерігалось розростання грануляційної тканини, яка характеризувалася наявністю молодих сполучнотканинних елементів із тонкостінними судинами та проліферацією фібробластів (див. рис. 1г). Таке поєднання хронічного запалення з грануляційним розростанням є ознакою тривалого ушкодження тканин та їх спроби до відновлення, однак у зоні парастомальної грижі ці зміни носять неповноцінний характер, що зумовлює слабкість рубцевої тканини.

У краях гризового дефекту у пацієнтів І групи спостерігалися виражені зміни м'язових волокон, розташованих серед сполучної тканини різного ступеня зрілості (див. рис. 1г). Найбільш помітні дегенеративні зміни відзначалися у ділянках, прилеглих до переднього листка апоневрозу, де м'язові елементи мали ознаки атрофії, фрагментації та

втрати поперечної посмугованості. У цих зонах м'язові волокна частково заміщувалися незрілою сполучною тканиною з розвинуеною судинною сіткою, що відображає неповноцінну репарацію та хронічне перевантаження тканини.

У зоні апоневрозу спостерігалися виражені дистрофічно-дегенеративні зміни, що проявлялися набряком тканини, нерівномірністю розподілу та зниженням щільності колагенових волокон. Останні мали ознаки розволокнення та часткового руйнування колагенових пучків, між якими з'являлися ділянки незрілої сполучної тканини з підвищеним вмістом клітин фібробластичного ряду та поодинокими молодими судинами (див. рис. 1д).

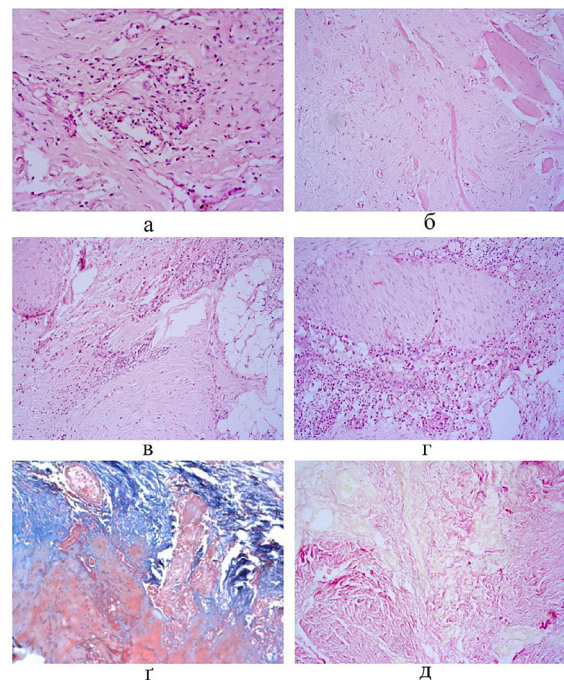


Рисунок 1. Патоморфологічне дослідження країв гризового дефекту у пацієнтів І групи

а – у ділянках апоневрозу виражений набряк, розволокнення сполучної тканини, дисмукідоз, виражена лейко-лімфо-плазмоцитарна запальна інфільтрація (забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. x100);

б – ділянки апоневрозу з вираженим набряком, фрагменти дегенеративно-змінених м'язових волокон (забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. x100);

в – апоневроз із вираженим набряком, запальною клітинною інфільтрацією, ділянками жирової тканини (забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. x100);

г – фіброзно-м'язова ділянка із грануляційною тканиною, яка щільно інфільтрована лейкоцитами, лімфоцитами, вогнищеві плазматичними клітинами (забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. x100);

г – фрагменти дегенеративно змінених м'язових волокон, ділянки сполучної тканини (забарвлення за Азан трихром, зб. x100);

д – фрагменти апоневрозу з набряком, нерівномірно вираженим розростанням молоді сполучної тканини (забарвлення за ван Гізоном, зб. x100).

При патоморфологічному дослідженні країв грижового дефекту у пацієнтів II групи в апоневротичних тканинах виявлялися помірні дистрофічні зміни у вигляді набряку, поодиноких вогнищевих крововиливів та дисмукоїдозу. Колагенові волокна мали нерівномірну щільність і місцями ознаки розволокнення, із чергуванням ділянок ущільнення та розпушення. Запальні явища були поодинокими: міжколагенові простори містили незначну лейко-лімфо-плазмоцитарну інфільтрацію, без ознак активного ексудативного процесу (див. рис. 2а). Така морфологічна картина свідчить про млявий хронічний перебіг запалення та повільно прогресуючий атрофічний процес апоневротичної тканини в зоні грижового кільця.

У м'язових волокнах пацієнтів II групи переважали помірні атрофічні та дегенеративні зміни, що проявлялися інтерстиціальним набряком, фрагментацією окремих волокон, частковою втратою поперечної посмугованості та вакуолізацією саркоплазми. Частина волокон мала зменшений діаметр і редуковані ядра, що свідчить про зниження трофіки та поступову атрофію м'язової тканини. У судинах мікроциркуляторного русла відзначалися ознаки спазму та нерівномірність просвіту, подекуди – потовщення стінок артеріол, що підтверджує порушення мікроциркуляції та локальної трофіки у зоні грижового дефекту (див. рис. 2б).

У різних ділянках країв грижового дефекту між м'язовими волокнами виявлялося нерівномірно виражене розростання сполучної тканини, представленої елементами різного ступеня зрілості – від пухкої незрілої до більш щільної волокнистої (див. рис. 2в). При цьому більшість м'язових волокон залишалася морфологічно збереженою, з чіткою поперечною посмугованістю та впорядкованою орієнтацією.

У м'язових клітинах пацієнтів II групи спостерігалися переважно рівномірно виражені атрофічно-дистрофічні зміни, які проявлялися зменшенням діаметра волокон, частковою втратою поперечної посмугованості та слабо вираженою зернистістю саркоплазми (див. рис. 2г). Найбільш помітні зміни реєструвалися у ділянках, що прилягають до апоневротичних структур, проте атрофічні явища простежувалися і в глибших шарах м'язів. Така морфологічна картина свідчить про загальне зниження трофіки м'язової тканини та поступове її ремоделювання під впливом хронічного механічного навантаження. У пацієнтів III групи апоневротично-м'язові структури зберігали нормальну гістоархітектуру. Колагенові волокна мали впорядковане паралельне розташування та рівномірну щільність, без ознак розволокнення чи набряку. М'язові волокна зберігали чітку поперечну посмугованість, однорідну саркоплазму та правильне положення ядер. Запальна клітинна

інфільтрація була відсутня, що свідчить про морфологічну інтактність тканин і відсутність деструктивно-запальних змін у ділянці дослідження. У зоні апоневрозу пацієнтів III групи визначалася зріла сполучна тканина з щільно упакованими колагеновими волокнами, які мали впорядковану паралельну орієнтацію та рівномірну оптичну щільність. Між волокнами спостерігалася помірна кількість фіброцитів без ознак проліферації чи набряку.

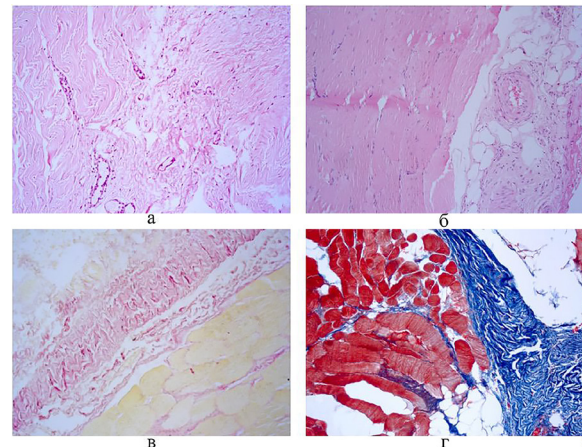


Рисунок 2. Патоморфологічне дослідження країв грижового дефекту у пацієнтів II групи

а – у ділянках апоневрозу набряк, нерівномірно виражене розволокнення сполучної тканини, дисмукоїдоз, виражена лейко-лімфоцитарна запальна інфільтрація (забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. х100);
б – в м'язових волокнах набряк, дегенеративні зміни, спазм судин (забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. х100);
в – розростання сполучної тканини різного ступеня зрілості (забарвлення за Ван Гізоном, зб. х100);
г – дегенеративні зміни у м'язових волокнах, більш виражені біля ділянок розростання зрілої сполучної тканини (забарвлення за Азан трихром, зб. х100).

ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічне дослідження тканин країв грижового дефекту у пацієнтів I групи виявило виражені структурно-дегенеративні зміни апоневротично-м'язового комплексу. Спостерігалися набряк, розволокнення й зниження щільності колагенових волокон, нерівномірність їх орієнтації, ділянки дисмукоїдозу та хронічне запалення з лейко-лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією, стазом і повнокров'ям судин. У ділянках, прилеглих до хірургічних швів, виявлялися вогнища гострого запалення з утворенням мікроабсцесів та гранулом навколо лігатурного матеріалу, що свідчить про тривалу місцеву реакцію на стороннє тіло. У м'язових волокнах визначалися атрофічні та деструктивні зміни, більш виражені поблизу апоневротичних структур, тоді як у глибших шарах реактивні явища мали поодинокий характер. Структура м'язів та апоневрозу характеризувалася помірними змінами та відповідали

таким, що спостерігалися у пацієнтів II групи. Сукупність цих морфологічних змін відображає хронічне персистуюче запалення та неповноцінну репарацію, які зумовлюють зниження механічної міцності тканин у зоні гризового кільця.

У пацієнтів II групи виявлені зміни мали помірний характер і проявлялися частковим розволокненням колагенових структур, поодинокими вогнищами запалення та атрофією окремих м'язових волокон, що свідчить про млявий хронічний перебіг процесу без вираженої деструкції тканин, зокрема у глибоких шарах черевної стінки. У III групі апоневротично-м'язові структури зберігали нормальну гістоархітектуру без ознак запальної реакції; реєструвалися лише незначні вікові зміни у вигляді помірного ущільнення сполучної тканини.

Отримані результати свідчать про те, що поверхневі м'язи та апоневроз, взяті з країв парастомального дефекту, характеризуються морфологічною нестабільністю та зниженою здатністю до регенерації. Натомість глибше розташовані м'язи та апоневроз мають збережену архітектуру тканин і відсутність запалення. Це обґрунтовує доцільність фіксації сітчастого імплантату до глибоких структур, що запобігатиме його міграції та рецидиву грижі. Навпаки, розміщення сітчастого матеріалу над апоневрозом супроводжується підвищеним ризиком реактивного запалення, утворенням сером та відторгненням імплантату через близькість до підшкірно-жирової клітковини, яка має нижчу стійкість до інфекції.

Клінічний досвід хірургічного лікування пацієнтів із парастомальними грижами із застосуванням модифікованої задньої методики розділення анатомічних компонентів та розміщенням сітчастого імплантату в глибоких шарах передньої черевної

стінки свідчить про відсутність рецидивів через 6-12 місяців спостереження. Це стало підґрунтям для реєстрації авторського права на твір [15].

ВИСНОВКИ

1. Парастомальний дефект характеризується нерівномірністю дегенеративних змін: виражена морфологічна нестабільність та низький регенераторний потенціал поверхневих шарів контрастують зі збереженою архітектонікою та відсутністю запалення у глибоких структурах черевної стінки.
2. Розміщення сітчастого імплантату в глибоких шарах є патогенетично доцільнішим, оскільки забезпечує надійну фіксацію до стабільних анатомічних структур, тоді як поверхнєве розміщення імплантату асоціюється з високим ризиком реактивного запалення, сером та інфекційних ускладнень.
3. Застосування модифікованої задньої методики розділення анатомічних компонентів та розміщення сітчастого імплантату в глибоких шарах передньої черевної стінки демонструє довгострокову ефективність, що підтверджується відсутністю рецидивів у термін до 12 місяців спостереження.

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

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

REFERENCES

- [1] Sohn YJ, Kim JS, Cho YC, Sung MK, Park KJ, Moon KC, et al. Incidence and risk factors of parastomal hernia. J Korean Soc Coloproctol. 2012;28(5):241-246. doi: 10.3393/jksc.2012.28.5.241.
- [2] Rubin MS, Schoetz DJ Jr, Matthews JB. Prospective audit of parastomal hernia: prevalence and associated comorbidities. Dis Colon Rectum. 2010;53(1):71-76. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181c35da2.
- [3] Techagumpuch A. Update in parastomal hernia. Ann Laparosc Endosc Surg. 2019;4:75. doi: 10.21037/ales.2019.06.07.
- [4] Hansson BM, Slater NJ, van der Velden AS, Groenewoud HM, Buyne OR, de Hingh IH, et al. Surgical techniques for parastomal hernia repair: a systematic review. Ann Surg. 2012;255(4):685-695. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b44b1.
- [5] Carne PW, Robertson GM, Frizelle FA. Parastomal hernia. Br J Surg. 2003;90(7):784-793. doi: 10.1002/bjs.4220.
- [6] Śmietański M, Szrejer T, Bury K, Śmietańska IA, Beldi G, Helgstrand F. Parastomal hernia – current knowledge and treatment. Ann Transl Med. 2016;4(9):125. doi: 10.21037/atm.2016.05.12.
- [7] Zhao F, Gu H, Tuo X, Zhu Y, Zhang X. Decreased collagen type III synthesis in skin fibroblasts is associated with parastomal hernia following colostomy. Int J Mol Med. 2019;44(5):1609-1618. doi: 10.3892/ijmm.2019.4312.
- [8] Szczepkowski M, Przywózka A. Parastomal hernia – classification, prevention and treatment. World J Gastrointest Surg. 2023;15(2):294-304. doi: 10.4240/wjgs.v15.i2.294.
- [9] Brandsma HT, Hansson BM, Aufenacker TJ, van Rossem CC, Rosman C, Schoonhagen AM, et al. Sugarbaker versus keyhole repair for parastomal hernia. BJS Open. 2019;3(2):167-173. doi: 10.1002/bjs5.50119.

- [10] Berger D. Laparoscopic repair of parastomal hernias: a single surgeon's experience in 66 patients. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(6):1016-1021. doi: 10.1007/s10350-008-9221-5.
- [11] Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins basic pathology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 952 p.
- [12] Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. 6th ed. Elsevier; 2021. 1000 p.
- [13] Sun KH, Chang Y, Reed NI, Sheppard D. α -Smooth muscle actin is an inconsistent marker of fibroblasts responsible for force-dependent TGF β activation or collagen production across multiple models of organ fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(9):L824-L836. doi: 10.1152/ajplung.00350.2015.
- [14] Ivanova M, Myroshnychenko M, Khara G, Arseniev O, Olkhovsky V, Grygorian E, et al. Analysis of color properties of raster images of histological microspecimens: own research experience. *Med Perspekt*. 2022;27(1):9-15. doi: 10.26641/2307-0404.2022.1.254314.
- [15] Svidotstvo pro reyestratsiyu avtorskoho prava na tvir № 138415. Naukovyy tvir "Modyfikovana zadnya metodyka rozdilennya anatomichnykh komponentiv pry aloplastytsi parastomal'nykh hryzh" [Certificate of copyright registration No. 138415. Scientific work "Modified posterior technique for separation of anatomical components in parastomal hernia alloplasty"]. Ukrainian.

O.O. Diadyk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

P.V. Kravchuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0003-8860-9864>

Morphological features of musculoaponeurotic edges of hernia defect in parastomal hernias and fixation of mesh implant

Background. Despite the improvement of surgical techniques, prevention and treatment of parastomal hernias (PH) remain a priority task of abdominal surgery due to the high frequency of their occurrence (up to 30%). The development of PH is determined not only by the mechanical factor, but also by degenerative changes of the aponeurosis, which causes a high predisposition to relapses and justifies the expediency of using deep alloplasty. **Aim:** to study of morphological features of musculoaponeurotic edges of hernia defects in parastomal hernias, justification of the location and fixation of the mesh implant.

Materials and methods. A morphological study of musculoaponeurotic edges was performed in three groups of patients. The main study group (Group I) consisted of 22 patients with parastomal hernias who underwent elective surgical treatment with resection of the abdominal wall area, which included the edges of the hernia ring. Comparison group 1 (Group II) consisted of 26 patients with ventral hernias who underwent elective hernioplasty. Comparison group 2 (Group III) was formed by 23 patients with midline postoperative wounds without a hernia defect who underwent surgery for other reasons (laparotomy or revision of the abdominal cavity). A comprehensive pathomorphological study was performed at the Department of Clinical Pathology and Forensic Medicine of the Shupyk NHU of Ukraine. Morphological studies were conducted by staining with hematoxylin and eosin, picrofuchsin according to van Gieson and according to Azan trichrome.

Results. In patients of Group I, pronounced destruction and dystrophy of the musculoaponeurotic complex with edema, fiber separation of collagen and active inflammation (microabscesses, granulomas around ligatures) were revealed, which indicates defective local reparation. In Group II, moderate atrophic changes and thinning of collagen fibers were recorded with preserved integrity of deep layers, which corresponds to a chronic adaptive-remodeling process with minimal inflammation. Histoarchitectonics of tissues in Group III remained unchanged; detected solitary densifications of connective tissue were of a purely physiological age-related nature. **Conclusions.** Placement of the mesh implant in deep layers is pathogenetically more expedient, as it ensures reliable fixation to stable anatomical structures, while superficial placement of the implant is associated with a high risk of reactive inflammation, seromas and infectious complications. The use of a modified posterior technique of separation of anatomical components and placement of the mesh implant in deep layers of the anterior abdominal wall demonstrates long-term effectiveness, which is confirmed by the absence of relapses in the period up to 12 months of observation.

Keywords: Parastomal Hernia, Ventral Hernia, Midline Wound, Aponeurotic Tissues, Morphology, Alloplasty, Mesh Implant.

**О. Т. Горохівська***

аспірантка кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО НМУ імені О. О. Богомольця.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Міністерство охорони здоров'я України

бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601

<https://orcid.org/0009-0007-0528-8970>

Макулярні набряки після факоемульсифікації катаракти при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу

Актуальність. Одним з ускладнень цукрового діабету є діабетична катаракта, яка можлива в поєднанні з віковою катарактою. Факоемульсифікація катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи є золотим стандартом лікування катаракти. Однак у людей з цукровим діабетом результати хірургічного втручання можуть супроводжуватись ускладненнями, в тому числі і ретинальними змінами, особливо в макулярній області, таких як діабетичний макулярний набряк, псевдофакічний макулярний набряк або їх поєднання.

Мета роботи. Вивчити особливості макулярних набряків після факоемульсифікації катаракти при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу.

Матеріал і методи дослідження. Під спостереження знаходилося 178 пацієнтів (222 ока) у віці від 45 до 76 років, хворі на цукровий діабет 2 типу, з наявністю непроліферативної діабетичної ретинопатії легкої та помірної стадії. Всім пацієнтам виконували факоемульсифікацію катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи. У всіх пацієнтів після хірургічного лікування було проведено дослідження розвитку діабетичного макулярного набряку, псевдофакічного макулярного набряку або їх поєднання за даними офтальмоскопії та оптичної когерентної томографії в найближчі терміни спостереження - 3 місяці.

Результати дослідження. У ранньому післяопераційному періоді відзначалося достовірне збільшення Area thickness вже на 1-шу добу (+1,56 %; $p = 0,032$) з подальшим прогресуванням до 10-ї доби (+7,36 %), 1 місяця (+8,57 %) та 3 місяців (+10,17 %) ($p < 0,001$). Показник СМТ статистично значуще зростав, починаючи з 10-ї доби (+4,29 %; $p < 0,001$), і залишався підвищеним через 1 місяць (+5,58 %) та 3 місяці (+7,73 %) ($p < 0,001$), тоді як на 1-шу добу зміни були недостовірними ($p = 0,41$). Макулярний об'єм (MV) у ранні терміни істотно не змінювався ($p > 0,05$), однак через 1 місяць відзначалося його достовірне збільшення (+1,45 %; $p = 0,021$) з подальшим зростанням через 3 місяці (+3,28 %; $p < 0,001$). Для TVR недостовірні зміни спостерігалися до 10-ї доби ($p > 0,05$), тоді як через 1 місяць (+2,12 %) та 3 місяці (+3,46 %) показник вірогідно підвищувався ($p < 0,001$).

На першу добу при офтальмоскопії очного дна та даних ОКТ не було виявлено набряків макулярної області. Офтальмоскопічно та за даними оптичної когерентної томографії на 10 добу діабетичний макулярний набряк, псевдофакічний макулярний набряк було діагностовано в 5,55 % та 2,77 % випадків відповідно. На 1 місяць діабетичний макулярний набряк, псевдофакічний макулярний набряк було діагностовано в 12,14 % та 3,2 % випадків відповідно. На 3 місяць відмічались діабетичний макулярний набряк, псевдофакічний макулярний набряк та їх поєднання в 11,68 %, 7,94 %, та 4,2 % випадків відповідно.

Висновок. Встановлено, що псевдофакічний макулярний набряк або поєднання діабетичного макулярного набряку, псевдофакічного макулярного набряку є не частим, але типовим ускладненням сучасної технології хірургічного лікування катаракти у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та легкою та помірною непроліферативною діабетичною ретинопатією.

Ключові слова: катаракти, діабетичний макулярний набряк, псевдофакічний макулярний набряк, оптична когерентна томографія.

Suggested Citation:

Horokhivska O. Macular edema after cataract phacoemulsification in diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. Med Sci Ukr. 2026;22(1):48–55. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.06>

*Corresponding author (horokhivska@ukr.net)



ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) – це хронічне метаболічне захворювання, яке визначається стійкою гіперглікемією, що виникає внаслідок недостатнього вироблення інсуліну, порушення його дії або обох факторів. На превеликий жаль, сьогодні в умовах воєнного стану в Україні, що триває, пацієнти із ЦД та лікарі мають серйозні виклики. Через вимушене недотримання дієти, постійні стреси, проблеми з постачанням та безперервним доступом до ліків, можливий розвиток загрозливих та критичних станів для здоров'я та життя пацієнтів. В деяких регіонах практично відсутня можливість отримувати медикаменти, професійні консультації та допомогу спеціалістів через бойові дії та іноді і окупацію територій. Всі ці фактори призводять до декомпенсації цукрового діабету та розвитку його ускладнень.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ЦД досяг тривожних глобальних масштабів, вражаючи приблизно 14 % дорослих віком від 18 років у 2022 році, що подвоїло його поширеність з 1990 року [1]. За даними International Diabetic Federation (IDF) основними причинами зростання діабету 2 типу є урбанізація, старіння населення, зниження рівня фізичної активності, збільшення поширеності надмірної ваги та ожиріння [2]. Патогенез ЦД 2 типу складний і не до кінця з'ясований.

Серед багатьох системних ускладнень цукрового діабету як 1 так і 2 типів особливо важкими є ураження органа зору. Діабетична ретинопатія (ДР) є найпоширенішим та соціальнозначущим ускладненням ЦД2. За даними IDF приблизно 30-40 % пацієнтів з цукровим діабетом мають прояви діабетичної ретинопатії [2]. Розвиток ДР пов'язан з набагато більшим, ніж просто гіперглікемія. Наприклад, в своїй роботі Rykov S. та інші [3] вказували про генетичну схильність до розвитку діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2-го типу. В своїй роботі Trevor C. та співавт. [4] зазначили одним із факторів патогенезу – осмоларний стрес, який викликається накопиченням сорбітолу, індукує апоптоз епітеліальних клітин кришталика, що призводить до розвитку ще одного ускладнення ЦД2-катаракти. Частим ускладненням цукрового діабету 2 типу є діабетична катаракта, також у цих пацієнтів може бути супутньою вікова катаракта, або спостерігатися їх поєднання. Фактори ризику розвитку катаракти у людей з цукровим діабетом включають метаболічні порушення, підвищений рівень HbA1c, потенційну генетичну схильність та лікування глюкокортикоїдами. Дослідження Ivanescu. А та інших [5] показали, що пацієнти з цукровим діабетом мають до п'яти разів більшу ймовірність розвитку катаракти, часто в молодшому віці, ніж пацієнти без ЦД. Дослідники зазначають, що від 30.6 % до 42.2 % пацієнтів з ЦД мають катаракту. Автор Pesudovs K. та

інші [6], у своєму дослідженні повідомляли про 2,5 разове підвищення частоти катаракти у пацієнтів з цукровим діабетом.

Хірургічне лікування катаракти є однією з найпоширеніших процедур серед населення загалом, і кількість операцій з видалення катаракти щороку продовжує зростати. Методи хірургічного лікування катаракти такі як інтракапсулярна, екстракапсулярна та тонельна екстракції вважались більш травматичними, супроводжувались високою частотою післяопераційних ускладнень, що значно впливали на результати лікування, особливо у пацієнтів з ЦД2. Факоемулсифікація катаракти (ФЕК) є золотим стандартом і найбільш сучасним методом хірургічного лікування катаракти, однак також має ряд післяопераційних ускладнень, особливо у пацієнтів з ЦД2. За даними досліджень Chancellor J. *et al.* [7] було виявлено вплив ФЕК на прогресування ДР через рік після операції від 21 % до 32 %.

Хірургічне лікування катаракти у пацієнтів з ЦД2 пов'язане з можливим ризиком розвитку або прогресування макулярного набряку-діабетичного макулярного набряку (ДМН), псевдофакічного макулярного набряку (ПФМН) або можливого їх поєднання. В проведеному дослідженні Zarei-Ghanavati S. *et al.* [8] автори виявили, що у пацієнтів з ЦД2 без ДР відносний ризик розвитку ПФМН становить 1,8, тоді як для пацієнтів з непроліферативною ДР (НПДР) він зростає до 6,23 та до 10,34 для пацієнтів з проліферативною ДР (ПДР). У пацієнтів з ЦД, які перенесли ФЕК макулярний набряк може бути наслідком розвитку або прогресування вже існуючого ДМН, або виникнення ПФМН, або їх поєднання. ПФМН – це післяопераційне ускладнення, яке характеризується наявністю кістозних просторів та симптоматичною втратою зору і спонтанно регресує у ряді випадків, але зберігається в інших, призводячи до постійних порушень зорових функцій. Патогенез ПФМН включає вивільнення прозапальних медіаторів, таких як простагландини та лейкотрієни, світлову токсичність та механічне подразнення перифовеальних капілярів сітківки та іридо-вітреальну тракцію. В літературних джерелах автори M. Ugarte та YA. Fouad [9] вказують, що частота ПФМН після операції з видалення катаракти (1-2 місяці) становить близько 20-30 %. А автори I. Seith та інші [10] в своїх роботах зазначають, що частота ПФМН була діагностованою у 8,2 % очей через 2 тижні, 9,4 % через 4 тижні та 10,6 % через 6 тижнів після операції.

Слід зазначити, що більшість офтальмохірургів, які виконують ФЕК у пацієнтів з ЦД2 та ДР практично завжди розвиток макулярного набряку в післяопераційному періоді як в ранньому так і пізньому, розцінюють як діабетичний. Проте частіше за все така оцінка даного стану є помилковою.

Мета дослідження полягає у підвищенні ефективності хірургічного лікування катаракти у пацієнтів з легкою та помірною ДР та ЦД2 шляхом дослідження частоти та особливостей клінічного перебігу ДМН, ПФМН та їх поєднання у найближчі терміни спостереження.

Ціль: дослідити особливості макулярних набряків після факоемульсифікації катаракти при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За своїм дизайном дослідження було когортним, проспективним, клінічним, інтервенційним з динамічним спостереженням.

Роботу виконували з дотриманням етичних принципів біомедичних досліджень: положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, рекомендацій ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств і Міжнародного кодексу медичної етики. Дослідження відповідало чинному законодавству України та вимогам наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол дослідження був погоджений та схвалений комісією з етики, біоетики та академічної доброчесності Національний медичний університет імені О. О. Богомольця протокол № 200 від 24.11.2025 р. Термін проведення дослідження 2024 р.-2026р.

Всі пацієнти залучені в дослідження дали письмову інформаційну згоду.

До дослідження включали пацієнтів з української популяції, які народились та постійно проживали в Україні, чоловіків та жінок віком від 45 до 76 років, з ЦД2 типу, з наявністю НПДР легкої та помірної стадії, у яких було діагностовано вікову або діабетичну катаракту з щільністю ядра кришталика 1,2,3 ступеня за шкалою Буратто. Умовою включення в дослідження була відмова від анти-VEGF терапії після оперативного втручання протягом 1 року.

Із дослідження виключали пацієнтів молодше 45 років та старше 76 років, з ЦД1 або іншими формами ЦД, а також з ЦД 2 типу з важкою НПДР або ПДР, у яких була діагностована катаракта з щільністю ядра за шкалою Буратто 4 та 5 ступеня, або артифакція та афакія. Також з дослідження виключали пацієнтів з ДМН до оперативного втручання та тих, хто отримував після оперативного втручання інтравітреальну анти-VEGF терапію. Також не включали осіб в кого було діагностовано первинну або вторинну глаукому та перенесені травми ока в анамнезі. Участь у дослідженні не брали пацієнти після оперативних втручань на очах в анамнезі та перенесених гострих чи хронічних запальних очей в анамнезі. Умовами виключення були перенесені захворювання сітківки судинного генезу та інші патології сітківки. Участь у дослідженні не брали пацієнти хворі на ВІЛ та СНІД, онкологічні, тяжкі

соматичні та системні захворювання, а також при наявності супутньої запальної та інфекційної ЛОР та стоматологічної патології, та ті, хто отримував системні стероїдні препарати, імуносупресори, антиметаболіти та хіміотерапію.

Діагноз ЦД2 типу було встановлено лікарем-ендокринологом, відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України 24 липня 2024 року № 1300. У всіх пацієнтів ЦД 2 типу був в стадії компенсації або субкомпенсації. Терапія, спрямована на зниження рівня цукру в крові була прописана ендокринологом за місцем проживання та складалась з прийому препаратів на основі метформіну та пероральних цукрознижувальних препаратів, іноді інсулінотерапії, а також дієти.

При встановленні діагнозу діабетичний макулярний набряк та діабетична ретинопатія використовувалась класифікація Американської академії офтальмології (2002, 2003 pp.).

Під наглядом перебували 178 пацієнтів (222 ока) із катарактою та ЦД2 типу, яким виконувалась ФЕК з імплантацією ІОЛ.

Усім пацієнтам проводили комплексне загальноклінічне та офтальмологічне обстеження.

Офтальмологічне дослідження включало в себе візометрію, тонометрію, ультразвукову біометрію, статичну комп'ютерну периметрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, в тому числі контактну за допомогою лінзи Гольдмана, оптичну когерентну томографію (ОКТ). Дослідження структури сітківки *in vivo* проводили на оптичному когерентному томографі TOPCON 3D OCT 1000 (Topcon, Японія) в режимі *ангіо* та *en face* у всіх пацієнтів. Визначались середні показники Area thickness (мкм), середній показник макулярного об'єму (macular volume (MV)) (mm³), показник центральної макулярної товщини (central macular thickness (CMT)) (μm), показник співвідношення центральної товщини сітківки до об'єму сітківки TVR (thickness volume ratio). Дослідження макулярної ділянки проводились за міжнародною стандартною методикою та протоколами.

Факоемульсифікацію катаракти у всіх пацієнтів проводила одна бригада хірургів. ФЕК була виконана на апараті для факоемульсифікації Centurion Vision System під операційним офтальмологічним мікроскопом OMS-800 OFFis із використанням техніки «Stop and Chop» з імплантацією гнучкої інтраокулярної лінзи SA60AT AcrySof (Alcon, США). Втручання проводилось під місцевою внутрішньокамерною анестезією, при необхідності використовували внутрішньовенну седацию.

Всім пацієнтам проводили однакову загальноприйняту предопераційну підготовку та післяопераційне лікування.

Після операції було вивчено частоту та особливості клінічного перебігу ДМН, ПФМН або їх поєднання за даними офтальмоскопії а також даних ОКТ макулярної області.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням пакета SPSS 23.0. Для кількісних показників обчислювали середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Оцінку змін у динаміці проводили методом парного t-критерію Стьюдента для залежних вибірок шляхом порівняння післяопераційних показників із доопераційними. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

У пацієнтів досліджували прояви ДМН, ПФМН та їх поєднання в найближчі терміни дослідження.

Строки спостереження за всіма пацієнтами – 3 місяці.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При первинному огляді до операції у 172 пацієнтів (222 ока) дослідили показники макулярної області сітківки за даними ОКТ. Середній

показник Area thickness склав $253 \pm 0,61$ мкм, середній показник макулярного об'єму (macular volume (MV)) відповідав $7,61 \text{ mm}^3$, показник центральної макулярної товщини (central macular thickness (CMT)) в середньому склав $233 \pm 0,81$ мкм, показник співвідношення центральної товщини сітківки до об'єму сітківки TVR (thickness volume ratio) був $30,61 \pm 30,61$. При офтальмоскопії очного дна в макулярній області змін не було, зміни на сітківці відповідали змінам при НПДР легкої та помірної стадії.

У післяопераційному періоді в найближчі строки оцінювали показники макулярної області, а саме динаміку товщини фовеальної зони сітківки за шкалою ETDRS після ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів на ЦД 2 типу за даними ОКТ ($M \pm m$). Динаміка показників Area thickness, central macular thickness (CMT), macular volume (MV), thickness volume ratio (TVR) після ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів з ЦД2 в найближчі терміни спостереження ($M \pm m$) представлена в табл. 1.

Таблиця 1. Динаміка показників Area thickness, central macular thickness (CMT), macular volume (MV), thickness volume ratio (TVR) після ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів з ЦД2 в найближчі терміни спостереження ($M \pm m$)

Термін спостереження (n)	Area thickness, μm	CMT, μm	MV, mm^3	TVR
До операції (222)	$253,44 \pm 0,6$	$233 \pm 0,81$	$7,61 \pm 0,05$	$30,61 \pm 0,07$
1 доба (216)	$257,4 \pm 1,36^{**}$	$234 \pm 1,01$	$7,60 \pm 0,047$	$30,62 \pm 0,068$
10 доба (216)	$272,1 \pm 1,36^{**}$	$243 \pm 1,01^{**}$	$7,69 \pm 0,047$	$30,75 \pm 0,068$
1 місяць (214)	$275,17 \pm 2,05^{**}$	$246 \pm 1,05^{**}$	$7,72 \pm 0,048^{**}$	$31,26 \pm 0,069^{**}$
3 місяці (214)	$279,21 \pm 2,05^{**}$	$251 \pm 1,05^{**}$	$7,86 \pm 0,048^{**}$	$31,67 \pm 0,069^{**}$

Примітки: Для оцінки динаміки показників у різні терміни спостереження застосовували парний t-критерій Стьюдента при порівнянні кожного післяопераційного терміну з доопераційним рівнем. Дані подані у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення, m – стандартна похибка середнього (SEM). Рівень статистичної значущості приймали рівним $\alpha = 0,05$. Примітка: ** – достовірна відмінність від доопераційного рівня ($p \leq 0,05$)

Як видно із табл. 1, у ранньому післяопераційному періоді відзначалось достовірне збільшення Area thickness вже на 1-шу добу ($+1,56$ %; $p = 0,032$) з подальшим прогресуванням до 10-ї доби ($+7,36$ %), 1 місяця ($+8,57$ %) та 3 місяців ($+10,17$ %) ($p < 0,001$).

Показник CMT статистично значуще зростає, починаючи з 10-ї доби ($+4,29$ %; $p < 0,001$), і залишався підвищеним через 1 місяць ($+5,58$ %) та 3 місяці ($+7,73$ %) ($p < 0,001$), тоді як на 1-шу добу зміни були недостовірними ($p = 0,41$).

Макулярний об'єм (MV) у ранні терміни істотно не змінювався ($p > 0,05$), однак через 1 місяць відзначалося його достовірне збільшення ($+1,45$ %; $p = 0,021$) з подальшим зростанням через 3 місяці ($+3,28$ %; $p < 0,001$).

Для TVR недостовірні зміни спостерігалися до 10-ї доби ($p > 0,05$), тоді як через 1 місяць ($+2,12$ %) та 3 місяці ($+3,46$ %) показник вірогідно підвищувався ($p < 0,001$). На першу добу при офтальмоскопії очного дна та даних ОКТ не було виявлено змін макулярної області. Офтальмоскопічно та за даними оптичної когерентної томографії на 10 добу ДМН, ПФМН було діагностовано в $5,55$ % та $2,77$ % випадків відповідно. На 1 місяць ДМН, ПФМН було діагностовано в $12,14$ % та $3,2$ % випадків відповідно. На 3 місяць відмічались ДМН, ПФМН та їх поєднання в $11,68$ %, $7,94$ %, та $4,2$ % випадків відповідно.

Частота ДМН, ПФМН та їх поєднання на ранніх післяопераційних строках після ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу (в %, $P \pm m$) представлена в табл. 2.

Таблиця 2. Частота ДМН, ПФМН та їх поєднання на ранніх післяопераційних строках після ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу (в%, $P \pm m$)

Післяопераційні ускладнення	Строк нагляду після операції			
	перша доба (n = 216)	десята доба (n = 216)	1 місяць (n = 214)	3 місяці (n = 214)
ДМН	-	5,55 $\pm$ 2,51	12,14 $\pm$ 1,2	11,68 $\pm$ 2,12
ПФМН	-	2,77 $\pm$ 2,51	3,2 $\pm$ 1,57	7,94 $\pm$ 1,85
Поєднання ПФМН та ДМН	-	-	-	4,2 $\pm$ 2,21

Примітки: Дані наведено у вигляді $P \pm m$ (%), де P – частота виявлення ускладнення, m – стандартна похибка відносного показника. Знак «—» свідчить про відсутність зареєстрованих випадків відповідного ускладнення в досліджуваній групі

Як видно з табл. 2, Через 1 місяць найчастішим ускладненням був ДМН, який було діагностовано в 12,14 % випадків. Через 3 місяці найчастішим ускладненням був ДМН, його частота складала 11,68 %. ПФМН визначався в 3,2 % та 7,94 % випадків відповідно.

ОБГОВОРЕННЯ

З розвитком технологічного прогресу та появи методу факоемульсифікації катаракти стало можливо мінімізувати негативні наслідки хірургічного втручання, особливо впливу на стан сітківки та макулярної ділянки. Так в своєму дослідженні Seth I. *et al.* (2022) наводять дані про вплив методів лікування катаракти на розвиток макулярного набряку та говорять про те, що ще в 1998 році частота ПФМН становила 30 %, але з розвитком хірургічних технологій та вдосконалення медикаментів відбулось зменшення частоти ПФМН до 0,1 %–3,8 % випадків [10].

Отримані результати нашого дослідження підтверджують, що макулярний набряк є однією з найпоширеніших причин погіршення зорових функцій після неускладненої ФЕК у пацієнтів з ЦД2 та легкою або помірною НПДР. Хоча видалення катаракти є ефективним методом лікування, у пацієнтів з ЦД2 зір може погіршитися після ФЕК через прогресування або рецидив ДМН та розвиток ПФМН, а іноді їх поєднання. Так автор Chan LKY та інші (2025 рік) стверджують про підвищений ризик розвитку ДМН у пацієнтів з ЦД2 порівняно з пацієнтами без ЦД2 [11].

Після операції різні види макулярного набряку можуть з'явитися у пацієнтів з ЦД2 на ранніх етапах післяопераційного періоду. У пацієнтів з ЦД2 після ФЕК макулярний набряк за своїм характером може бути або ДМН в наслідок його розвитку або рецидиву, а також розвитку ПФМН. В своєму дослідженні автор Suk S. (2023) при оцінці стану мікроциркуляції центральної зони сітківки при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД2 підкреслює, що обидва захворювання характеризуються накопиченням рідини в тканинах сітківки в макулярній області. ДМН часто проявляється на тлі ДР, ексудатів та діабетичної макулопатії, тоді як відсутність ДР та

відсутність ексудатів більше вказують на ПФМН [12]. Для подальшої диференціації між ними, оптична томографія (ОКТ) є безцінним діагностичним інструментом. При ДМН ОКТ показує такі ознаки, як мікроаневризми, тверді ексудати та вище співвідношення товщини парафовеально-го зовнішнього ядерного шару до внутрішнього ядерного шару, тоді як для ПФМН за даними ОКТ визначається високе співвідношення товщини центральної макули до об'єму сітківки та неушкоджені гіперрефлексивні зовнішні смуги сітківки. А їх поєднання може виглядати як поєднання дифузного та фокального макулярного набряку з підвищенням центральної товщини сітківки, наявність кіст, твердих ексудатів та, наявність субретинаотної рідини та проміненції шару нервових волокон в макулярній зоні, а також множинні крововиливи в центральній ділянці сітківки. В своєму дослідженні автори Kyryliuk, M., & Suk, S. (2022) ОКТ є золотим стандартом в виявленні та диференційній діагностиці ДМН, ПФМН та їх поєднання [13].

У нашому дослідженні впродовж 6 місяців у пацієнтів з ЦД 2-го типу після ФЕК з імплантацією ІОЛ ми встановили, що найчастішим ускладненням у ранній період був діабетичний макулярний набряк частота котрого скалала 12,14 % випадків та пік проявів через 1 місяць. Аналогічно Ren Y. та співавтори (2024) наголошують, що у пацієнтів з цукровим діабетом та НПДР легкої стадії діабетичний макулярний набряк розвинувся у 13,6 % випадків, а в групі з більш тяжкою ПДР у всіх пацієнтів розвинувся ДМН [14]. Автори E. Borrelli *et al.* (2023) в своєму дослідженні повідомили про швидкість прогресування ДР у 25 % після періоду спостереження тривалістю 6 місяців. Їх ретроспективне дослідження 150 очей 119 пацієнтів з цукровим діабетом, які пройшли операцію факоемульсифікації, показало подібне прогресування діабетичної ретинопатії в 25 % випадків протягом періоду спостереження 6-10 місяців [15].

Слід зазначити, що згідно даних нашого дослідження впродовж 3 місяців у пацієнтів з ЦД 2-го типу після ФЕК з імплантацією ІОЛ максимальна частота ПФМН скалала 7,94 % на 3 місяць, тоді як поєднання динаміка ДМН та ПФМН визначалось на

3 місяць в 4,2 % випадків. А максимальна частота розвитку і прояви ДМН дігностувались на 1 місяць 12,14 % випадків. Автори Kim M. та інші (2025) в своєму дослідженні вказують на те, що пік розвитку ПФМН досяг піку через 1 місяць після операції з видалення катаракти у пацієнтів з ЦД. І вважають критичними клінічну оцінку, включаючи ОКТ-сканування через 1 місяць після операції [16].

В нашому дослідженні зміни показників сітківки макулярної області Area thickness та СМТ за даними ОКТ порівняно з доопераційними показниками були діагностовані на 1 та 3 місяць +8,57 %, +10,17 % та +5,58 %, +7,73 % відповідно. Автор Rapozzo G. В своєму дослідженні визначив серед пацієнтів ЦД після факоемульсифікації катаракти за даними ОКТ наявність внутрішньоретинальних кіст, та підвищення показників центральної товщини фовеа в розмірі 257 мкм, що еквівалентно 30 % перевищенню нормальних значень [17]. Так автори None R. та інші (2026) в своєму дослідженні спостерігали значне підвищення СМТ порівняно з доопераційними даними до 12 тижнів після операції, зі статистично значущою різницею між пацієнтами з цукровим діабетом та пацієнтами без цукрового діабету [18]. Автор Kyrpichnikov O.B. своєму дослідженні (2023) виявив статистично значуще підвищення показника товщина фовеальної зони сітківки за шкалою ETDRS через 3 місяці на 19 % після проведення ФЕК з імплантацією ІОЛ у хворих на ЦД 2-го типу [19]. Автор Ikegami та інші (2020) в своєму дослідженні серед пацієнтів з ЦД та без ЦД після ФЕК визначив зростання показника СМТ в післяопераційному періоді, який значно зростає протягом 3 місяців в обох групах, та зазначив, що показник СМТ був вищим у пацієнтів з цукровим діабетом, ніж у пацієнтів без цукрового діабету [19].

ВИСНОВКИ

1. В результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що після факоемульсифікації катаракти з імплантацією ІОЛ у пацієнтів з ЦД2 та легкою та помірною НПДР за даними офтальмоскопії та ОКТ на 1 добу макулярний набряк не

спостерігався, Офтальмоскопічно та за даними оптичної когерентної томографії на 10 добу ДМН, ПФМН було діагностовано в 5,55 % та 2,77 % випадків відповідно. На 1 місяць ДМН, ПФМН було діагностовано в 12,14 % та 3,2 % випадків відповідно. На 3 місяць відмічались ДМН, ПФМН та їх поєднання в 11,68 %, 7,94 %, та 4,2 % випадків відповідно.

2. За даними ОКТ у ранньому післяопераційному періоді після ФЕК у пацієнтів з ЦД2 та легкою та помірною НПДР визначалось достовірне збільшення всіх досліджуваних показників макулярної області сітківки протягом 3х місяців від доопераційних даних: Area thickness (+10,17 %) ($p < 0,001$), показник СМТ (+7,73 %) ($p < 0,001$), макулярний об'єм (MV) (+3,28 %; $p < 0,001$), показник TVR (+3,46 %) ($p < 0,001$), що вказувало на наявність та прогресування макулярного набряку в цей період спостереження.

3. Нами було встановлено, що ПФМН або поєднання ДМН з ПФМН є не частим, але типовим ускладненням сучасної технології хірургічного лікування катаракти у пацієнтів з ЦД2 та легкою та помірною НПДР.

4. Перспективи подальших досліджень ми бачимо у вивченні нових патогенетичних чинників розвитку ДМН, ПФМН та їх поєднання у пацієнтів з ЦД2 легкою та помірною НПДР після факоемульсифікації катаракти з імплантацією ІОЛ та на підставі отриманих результатів розробки нових методів профілактики та лікування різних макулярних набряків.

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.

ФІНАНСУВАННЯ

Джерела підтримки: відсутні.

REFERENCES

- [1] 1. World Health Organization. Diabetes. 2024 [cited 2025 May 13]. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [2] 2. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Belgium: International Diabetes Federation, 2021. Available online at: [https://www.diabetesatlas.org/en/American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes](https://www.diabetesatlas.org/en/American%20Diabetes%20Association%3A%20Standards%20of%20Medical%20Care%20in%20Diabetes). Diabetes Care 46 (Supplement 1): 1-291, 2023.
- [3] 3. Rykov, S. O. and Y.P. Galytska. "Значення поліморфізму rs4986790 гена TLR4 у розвитку діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2-го типу." Archive of Ukrainian Ophthalmology (2024): n. pag.
- [4] 4. Trevor Chen, Richard Chen, Alvin You, Valentina L. Kouznetsova, Igor F. Tsigelny, Search of inhibitors of aldose reductase for treatment of diabetic cataracts using machine learning. Advances in Ophthalmology Practice and Research, Volume 3, Issue 4, 2023, Pages 187-191, ISSN 2667-3762, (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667376223000306>)

- [5] 5. Ivanescu, A.; Popescu, S.; Braha, A.; Timar, B.; Sorescu, T.; Lazar, S.; Timar, R.; Gaita, L. Diabetes and Cataracts Development-Characteristics, Subtypes and Predictive Modeling Using Machine Learning in Romanian Patients: A Cross-Sectional Study. *Medicina* 2025, 61, 29. <https://doi.org/10.3390/medicina61010029>
- [6] 6. Pesudovs K, Lansingh VC, Kempen JH, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by cataract: a meta-analysis from 2000 to 2020. *Eye* 2024; 38:2156–2172.
- [7] 7. John Chancellor, Mohamed K. Soliman, Catherine C. Shoults, Mohammed F. Faramawi, Hytham Al-Hindi, Kyle Kirkland, Colin J. Chu, Yit C. Yang, Ahmed B. Sallam. Intraoperative Complications and Visual Outcomes of Cataract Surgery in Diabetes Mellitus: A Multicenter Database Study. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 225, 2021, Pages 47-56, ISSN 0002-9394, <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.12.027>.
- [8] 8. Zarei-Ghanavati S, Hadi Y, Habibi A, Ashraf Khorasani M, Yoo SH. Cataract and diabetes: review of the literature. *J Cataract Refract Surg.* 2024 Dec 1;50(12):1275-1283. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001547. PMID: 39254426; PMCID: PMC11556822.
- [9] 9. Fouad YA, Karimaghaei S, Elhusseiny AM, Alagorie AR, Brown AD, Sallam AB. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* 2025 Jan 1;36(1):62-69. doi: 10.1097/ICU.0000000000001101. Epub 2024 Oct 23. PMID: 39446879.
- [10] 10. Seth I, Bulloch G, Tan A, Thornell E, Agarwal S. Incidence of Pseudophakic Cystoid Macular Oedema Post-Cataract Surgery in Illawarra Shoalhaven Local Health District, 7. Australia. *Biomed Hub.* 2022 Jan 18;7(1):1-10. doi: 10.1159/000521053. PMID: 35223872; PMCID: PMC8832185.
- [11] 11. Chan LKY, Lin SS, Chan F and Ng DS-C (2023) Optimizing treatment for diabetic macular edema during cataract surgery. *Front. Endocrinol.* 14:1106706. doi: 10.3389/fendo.2023.1106706
- [12] 12. Suk S. Оцінка стану мікроциркуляції центральної зони сітківки при різних ступенях тяжкості діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Архів офтальмології України.* 2023; 11 (2):32-5. DOI:10.22141/2309-8147.11.2.2023.325
- [13] 13. Kyryliuk, M., & Suk, S. (2022). Pathogenesis of diabetic macular edema: the role of pro-inflammatory and vascular factors. A literature review. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, 18(3), 180–183. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1166>
- [14] 14. Ren Y, Yan H. Impact of Delayed Sequential Bilateral Cataract Surgery on Diabetic Macular Edema: A Real-World Study in Northwestern China. *J Ophthalmol.* 2024 Jul 19;2024:2367292. doi: 10.1155/2024/2367292. PMID: 39070304; PMCID: PMC11281852.
- [15] 15. Borrelli E, Barresi C, Lari G. Capturing the transition from intermediate to neovascular amd: longitudinal inner retinal thinning and factors associated with neuronal loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(4):21. doi:10.1167/iovs.64.4.21 Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:525–539. doi: 10.1038/s41574-022-00690-7
- [16] 16. Kim M, Park YG, Park YH. Cataract surgery and the risk of developing recurrence or progression of diabetic macular edema. *PLoS One.* 2025 Aug 18;20(8):e0328874. doi: 10.1371/journal.pone.0328874. PMID: 40824925; PMCID: PMC12360533
- [17] 17. Panozzo G, Staurenghi G, Dalla Mura G, Giannarelli D, Alessio G, Alongi S, et al. Prevalence of diabetes and diabetic macular edema in patients undergoing senile cataract surgery in Italy: The DIabetes and CATaract study. *Eur J Ophthalmol* (2020) 30(2):315–20. doi: 10.1177/1120672119830578 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [18] 18. None, R. & Gupta, R. K. (2026). Early Postoperative Macular Thickness Changes After Uncomplicated Small Incision Cataract Surgery: A Comparative Optical Coherence Tomography Study in Diabetic and Non-Diabetic Patients. *CME Journal Geriatric Medicine*, 18(2), 50-54.
- [19] 19. Кургічников, О.В.. (2023). Особливості раннього післяопераційного періоду хірургічного лікування катаракти у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу. *Archive of Ukrainian Ophthalmology.* 10. 25-31. 10.22141/2309-8147.10.3.2022.303
- [20] 20. Ikegami, Yasuko & Takahashi, Miyuki & Amino, Kana. (2020). Evaluation of choroidal thickness, macular thickness, and aqueous flare after cataract surgery in patients with and without diabetes: a prospective randomized study. *BMC Ophthalmology.* 20. 102. 10.1186/s12886-020-01371-7.

O. Horokhivska

Postgraduate student at the Department of Ophthalmology and Optometry,
Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University Bogomolets National Medical University
13, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601
<https://orcid.org/0009-0007-0528-8970>

Macular edema after cataract phacoemulsification in diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus

Background. One of the complications of diabetes mellitus is diabetic cataract, which may occur in combination with age-related cataract. Phacoemulsification of cataract with intraocular lens implantation is the gold standard for cataract treatment. However, in people with diabetes mellitus, the results of surgery may be accompanied by complications, including retinal changes, especially in the macular region. These include diabetic macular edema, pseudophakic macular edema, or a combination of both.

Aim. To study the characteristics of macular edema after cataract phacoemulsification in diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 178 patients (222 eyes) aged 45 to 76 years with type 2 diabetes mellitus and mild to moderate nonproliferative diabetic retinopathy. All patients underwent phacoemulsification of cataracts with intraocular lens implantation. After surgical treatment, all patients were examined for the development of diabetic macular edema, pseudophakic macular edema, or a combination of both, based on ophthalmoscopy and optical coherence tomography data during the nearest follow-up period of 3 months.

Results. In the early postoperative period, a significant increase in area thickness was noted already on the first day (+1.56%; $p = 0.032$), with further progression to day 10 (+7.36%), 1 month (+8.57%), and 3 months (+10.17%) ($p < 0.001$). The CMT index increased statistically significantly starting from day 10 (+4.29%; $p < 0.001$) and remained elevated after 1 month (+5.58%) and 3 months (+7.73%) ($p < 0.001$), while on the 1st day the changes were insignificant ($p = 0.41$). Macular volume (MV) did not change significantly in the early stages ($p > 0.05$), but after 1 month, a significant increase was noted (+1.45%; $p = 0.021$) with a further increase after 3 months (+3.28%; $p < 0.001$). For TVR, no significant changes were observed until the 10th day ($p > 0.05$), while after 1 month (+2.12%) and 3 months (+3.46%) the indicator increased significantly ($p < 0.001$).

On the first day, ophthalmoscopy of the fundus and OCT data did not reveal any edema in the macular region. On the 10th day, ophthalmoscopy and optical coherence tomography revealed diabetic macular edema and pseudophakic macular edema in 5.55% and 2.77% of cases, respectively. On day 1, diabetic macular edema and pseudophakic macular edema were diagnosed in 12.14% and 3.2% of cases, respectively. On day 3, diabetic macular edema, pseudophakic macular edema, and their combination were observed in 11.68%, 7.94%, and 4.2% of cases, respectively.

Conclusion. It has been established that pseudophakic macular edema or a combination of diabetic macular edema and pseudophakic macular edema is uncommon, but a typical complication of modern surgical treatment of cataracts in patients with type 2 diabetes mellitus and mild to moderate nonproliferative diabetic retinopathy.

Keywords: cataracta, diabetic macular edema, pseudophakic macular edema, optical coherence tomography.

**К. П. Чиж***

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-2479-3685>

Профіль антибіотикорезистентності збудників грамнегативного сепсису у кардіохірургічних пацієнтів

Актуальність. Поширення грамнегативних патогенів із набутими механізмами стійкості до антимікробних препаратів є однією з найбільших проблем сучасної інтенсивної терапії. При лікуванні сепсису в кардіохірургічних пацієнтів критичним фактором стає не сам факт інфекції, а стрімка еволюція збудників від фенотипу множинної резистентності до категорій розширеної та повної лікарської резистентності. **Ціль:** дослідити особливості мікробіологічного спектру та антибіотикограми у кардіохірургічних пацієнтів з грамнегативним сепсисом.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 116 дорослих пацієнтів відділення інтенсивної терапії Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова НАМН України» за період 2020–2025 рр. Критеріями включення визначено: вік >18 років, наявність сепсису (за дефініціями Sepsis-3) та виділення грамнегативної флори з крові. Інтерпретацію отриманих значень мінімальної інгібуючої концентрації та категоризацію штамів здійснювали відповідно до клінічних порогових значень Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості (EUCAST). Стійкість мікроорганізмів класифікувалась відповідно до міжнародних критеріїв Центру контролю та профілактики захворювань.

Результати. При аналізі первинних причин госпіталізації у відділення інтенсивної терапії виявлено, що частка планових госпіталізацій склала 33,6 % випадків, а екстрена госпіталізація становила – 66,4 % випадків. Превалюючими причинами госпіталізації у ВІТ серед пацієнтів з сепсисом, спричиненим грамнегативною флорою стали планове кардіохірургічне втручання – 39 (33,6 %) пацієнтів, екстрена операція з приводу гострого розшарування аорти – 18 (15,5 %) пацієнтів, хірургічне лікування з приводу інфекційного ендокардиту – 16 (13,9 %) пацієнтів та гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST – 10 (8,8 %) пацієнтів. Повна лікарська стійкість збудників у структурі ізолятів *Klebsiella pneumoniae* переважаючою склала – 70,4 % випадків, а у популяції *Pseudomonas aeruginosa* – 85,7 % випадків.

Висновки. Висока поширеність мультирезистентних та панрезистентних штамів серед грамнегативної флори у відділенні інтенсивної терапії обумовлює потребу у впровадженні ефективних підходів до лікування. Оптимізація схем антибіотикотерапії є пріоритетним завданням для подолання резистентності та підвищення ефективності медичної допомоги для даної групи пацієнтів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, грамнегативна флора, інтенсивна терапія, кардіоанестезіологія, кардіохірургія.

Актуальність. Широко поширене нераціональне та надмірне використання антибіотиків призводить до появи антимікробної стійкості та мультирезистентних бактерій, що збільшує навантаження на систему охорони здоров'я [1]. Згідно із міжнародними статистичними звітами за 2019 рік, 1,27 мільйона летальних наслідків були спричинені антибіотикорезистентністю бактерій, а 4,95 мільйона – безпосередньо

пов'язані з бактеріальною стійкістю [2,3]. За даними Центру контролю та профілактики захворювань, близько 23 000 летальних наслідків на рік у Сполучених Штатах Америки зумовлені антибіотикорезистентними мікроорганізмами [4].

Сучасне розуміння бактеріальних профілів, моделей стійкості до антибіотиків та масштабів ізолятів, що продукують бета-лактамази

Suggested Citation:

Chyzh KP. Antibiotic resistance profile of gram-negative sepsis pathogens in cardiac surgery patients. Med Sci Ukr. 2026;22(1): 56–62. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.07>

*Corresponding author (chyzh.kostiantyn@gmail.com)



розширеного спектру та карбапенемази, у критично хворих пацієнтів є життєво важливим для впровадження ефективних підходів до лікування, спрямованих на боротьбу з стійкістю до антибіотиків та покращення результатів лікування пацієнтів.

Майбутні дослідження повинні зосередитися на оцінці впливу попереднього застосування антибіотиків, оцінці протоколів цільового лікування та проведенні поздовжніх досліджень для моніторингу змін у моделях резистентності та довгострокових результатів щодо менеджменту пацієнтів кардіохірургічного профілю.

Ціль: дослідити особливості мікробіологічного спектру та антибіотикограми у кардіохірургічних пацієнтів з грамнегативним сепсисом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 116 дорослих пацієнтів відділення інтенсивної терапії Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» за період 2020-2025 рр. Критеріями включення визначено: вік >18 років, наявність сепсису (за дефініціями Sepsis-3) та виділення грамнегативної флори з крові.

Дослідження схвалене Комісією з питань етики та академічної доброчесності Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (витяг з протоколу № 4/3 від 30 квітня 2024 р.).

Лабораторна діагностика проводилась за допомогою аналізаторів гемокультивування BACT/ALERT 3D60 (bioMérieux, Франція) з використанням аеробних та анаеробних флаконів FA Plus та FN Plus. Біохімічні показники сироватки крові визначали на автоматичному аналізаторі Selectra ProM (ELITechGroup, Нідерланди) з використанням оригінальних реактивів виробника. Рівні запальних маркерів (С-реактивний білок та прокальцитонін) вимірювали методом імуофлуоресцентного аналізу на апараті Fineware FIA Meter (Wondfo, Китай)

з використанням відповідних тест-систем. Комплекс досліджень охоплював мікроскопію, культуральні методи та тестування чутливості до антимікробних препаратів.

Визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) антибактеріальних препаратів проводили автоматизованим методом з використанням мікробіологічного аналізатора Vitek 2 Compact (bioMérieux, Франція/США). Для тестування використовували карти чутливості серії AST-N (Antimicrobial Susceptibility Testing), специфічні для грамнегативної флори.

Інтерпретацію отриманих значень МІК та категоризацію штамів (S – чутливий, I – чутливий при збільшеній експозиції/проміжний, R – резистентний) здійснювали відповідно до клінічних порогових значень Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) версія 15.0 від 01.01.2025 [5].

Стійкість мікроорганізмів класифікувалась відповідно до міжнародних критеріїв Центру контролю та профілактики захворювань, де МЛС – множинна лікарська резистентність, РЛС – розширена лікарська резистентність, ПЛС – повна лікарська резистентність[6].

Математичний аналіз даних здійснено за допомогою пакетів STATISTICA 10.0 та Python 3.10.9 (з попередньою підготовкою в Excel). Різницю показників вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз клінічних характеристик 116 пацієнтів кардіохірургічного профілю. В дослідженні переважали чоловіки – 73 (62,9 %) пацієнта. Середній вік становив 62,4 (54,0-73,0) роки. При аналізі первинних причин госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) виявлено, що частка планових госпіталізацій склала – 33,6 % (39 пацієнтів) випадків, а екстрена госпіталізація становила – 66,4 % (77 пацієнтів) випадків.

Таблиця 1. Первинна причина госпіталізації у відділення інтенсивної терапії пацієнтів з грамнегативною флорою

Причини	Всього (n = 116)	
	n	%
Ранній післяопераційний період (планове втручання)	39	33,6
Розшаровуюча аневіризма аорти	18	15,5
Інфекційний ендокардит нативних клапанів	16	13,9
Гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST	10	8,8
Гострий коронарний синдром без елевациї сегмента ST	9	7,8
Дилатаційна кардіоміопатія, СН у стадії декомпенсації	4	3,5
Тромбоемболія легеневої артерії	3	2,6
Пароксизмальні порушення ритму та провідності	3	2,6
Декомпенсована клапанна вада серця	3	2,6
Гострий ексудативний перикардит	2	1,7
Гіпертрофічна кардіоміопатія, ускладнена порушеннями ритму	2	1,7
Гострий біліарний панкреатит	2	1,7

Таблиця 1. Продовження

Причини	Всього (n = 116)	
	n	%
Стан після ортотопічної трансплантації серця	1	0,8
Тяжка вірусна пневмонія (COVID-19)	1	0,8
Синдром «гострого живота»	1	0,8
Амілоїдоз серця	1	0,8
Інфекційний ендокардит, асоційований з внутрішньосерцевим пристроєм	1	0,8

Превалюючими причинами госпіталізації у ВІТ серед пацієнтів з сепсисом, спричиненим грамнегативною флорою стали планове кардіохірургічне втручання – 39 (33,6 %) пацієнтів, екстрена операція з приводу гострого розшарування аорти – 18 (15,5 %) пацієнтів, хірургія з приводу інфекційного ендокардиту – 16 (13,9 %) пацієнтів та гострий

коронарний синдром з елевациєю сегмента ST – 10 (8,8 %) пацієнтів (табл. 1).

За стандартами визначення джерела інфекції сепсису, спричиненого грамнегативною флорою за Центром контролю та профілактики захворювань, первинна причина була зареєстрована у 30,2 % (35 пацієнтів) випадків, а вторинна – 69,8 % (81 пацієнт) випадків.

Таблиця 2. Варіанти джерела сепсису, спричиненого грамнегативною флорою у кардіохірургічних пацієнтів

Причини	Всього (n = 116)	
	n	%
Вентилятор-асоційована пневмонія	38	32,8
Інфекція області хірургічного втручання	28	24,1
Первинна бактеріємія без виявленого джерела	25	21,6
Катетер-асоційована інфекція	10	8,6
Інфекція сечовидільних шляхів	4	3,5
Інфекційний ендокардит	4	3,5
Транслокація кишкової флори	3	2,6
Інфекція імплантованого внутрішньосерцевого пристрою	2	1,7
Абсцес черевної порожнини	1	0,8
Інфекція шкіри та м'яких тканин	1	0,8

Найчастіше вогнищами грамнегативної інфекції у пацієнтів ВІТ кардіохірургічного профіля були ураження легень внаслідок вентилятор-асоційованої пневмонії – 38 (32,8 %) пацієнтів та інфекція області хірургічного втручання – 28 (24,1 %) пацієнтів. У 21,6 % (25 пацієнтів) джерела інфекції виявлено не було (див. табл. 2).

За результатами проведеного мікробіологічного дослідження виявлено, що основним грамнегативним збудником у пацієнтів ВІТ стала *Klebsiella pneumoniae* – 60 (51,7 %) випадків. Частка грамнегативного сепсису викликаного *Acinetobacter baumannii* склала – 21 (18,1 %) випадок, *Enterobacter cloacae* – 12 (10,3 %) випадків, а *Pseudomonas aeruginosa* була зареєстрована у 8 (6,9 %) випадках (рис. 1).

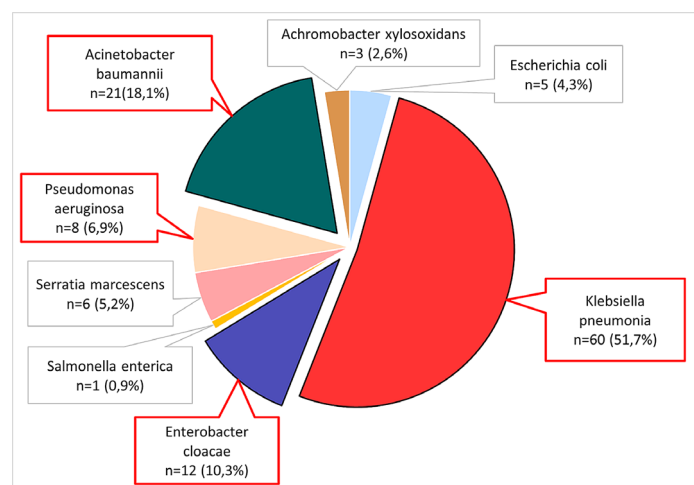


Рисунок 1. Етіологічна структура грамнегативних збудників у кардіохірургічних пацієнтів

Аналіз профілів антибіотикорезистентності виділених штамів грамнегативних бактерій: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter*

cloacae та *Pseudomonas aeruginosa* продемонстрував високі показники стійкості до основних класів антимікробних препаратів.

Таблиця 3. Поширеність антимікробної резистентності у збудників сепсису, спричиненого грамнегативною флорою

Група антибіотиків	Антибіотик	Збудники сепсису, викликаного грамнегативною флорою			
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 60)	<i>Enterobacter cloacae</i> (n = 12)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 8)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n = 21)
Комбінації пеніцилінів та інгібіторів бета-лактамаз	Amoxicillin-clavulanate	32(53,3 %)	6(50,0 %)	-	4(19,0 %)
	Piperacillin-tazobactam	57(95,0 %)	10(83,3 %)	5(62,5 %)	13(61,9 %)
Цефалоспорини	Cefuroxime	30(50,0 %)	6(50,0 %)	-	-
	Ceftazidime	57(95,0 %)	10(83,3 %)	7(87,5 %)	13(61,9 %)
	Cefepime	57(95,0 %)	11(91,7 %)	6(75,0 %)	12(57,1 %)
	Ceftazidime-avibactam	2(3,3 %)	-	1(12,5 %)	1(4,8 %)
Карбапенеми	Meropenem	51(85,0 %)	7(58,3 %)	5(62,5 %)	17(81,0 %)
Аміноглікозиди	Gentamicin	35(58,3 %)	4(33,3 %)	4(50,0 %)	13(61,9 %)
	Tobramycin	49(81,7 %)	6(50,0 %)	4(50,0 %)	13(61,9 %)
	Amikacin	41(68,3 %)	10(83,3 %)	5(62,5 %)	19(90,5 %)
Фторхінолони	Ciprofloxacin	56(93,3 %)	7(58,3 %)	7(87,5 %)	19(90,5 %)
Інгібітори фолатного шляху	Trimethoprim-sulfamethoxazole	28(46,7 %)	3(25,0 %)	-	11(52,4 %)
Поліміксини	Colistin	12(20,0 %)	4(33,3 %)	4(50,0 %)	4(19,0 %)
	Polymyxin B	-	-	-	-
Монобактами	Aztreonam	29(48,3 %)	3(25,0 %)	-	-
Гліцилцикліни	Tigecycline	16(26,7 %)	5(41,7 %)	-	4(19,0 %)
Похідні фосфонові кислоти	Fosfomycin	9(15,0 %)	3(25,0 %)	1(12,5 %)	-

Найбільш поширений виділений з крові збудник, *Klebsiella pneumoniae*, характеризувався високим рівнем резистентності до бета-лактамів: частка штамів, стійких до захищених пеніцилінів (піперацилін-тазобактам) та цефалоспоринів III-IV поколінь (цефтазидим, цефепім), склала 95,0 %.

За даними дослідження виявлено високий рівень резистентності до карбапенемів (меропенем – 85,0 %) та фторхінолонів (ципрофлоксацин – 93,3 %). Водночас найвищу антибактеріальну активність *in vitro* щодо *K. pneumoniae* зберегли препарати резерву: фосфоміцин (15,0 % резистентності), колістин (20,0 %) та тайгециклін (26,7 %).

Для *Acinetobacter baumannii* зафіксовано високий рівень стійкості до амікацину та цiproфлoксацину (90,5 % для обох препаратів), а також критично низьку чутливість до меропенему (81,0 % резистентних штамів). Найбільш ефективними препаратами для ерадикації *A. baumannii* залишаються колістин і тайгециклін, до яких виявили стійкість лише у 19,0 % ізолятів.

У групі неферментуючих бактерій *Pseudomonas aeruginosa* виявлено значну резистентність до цефтазидиму та цiproфлoксацину (87,5 %), а також до цефепіму (75,0 %) і меропенему (62,5 %). Найкращі показники чутливості у *Pseudomonas aeruginosa* відзначено до новітніх комбінацій

(цефтазидим-авібактам – 12,5 % стійкості) та фосфоміцину (12,5 %).

Серед ізолятів *Enterobacter cloacae* спостерігався високий рівень стійкості до цефепіму (91,7 %) та амікацину (83,3 %), а також до піперацилін-тазобактаму (83,3 %). При цьому меропенем і цiproфлoксацин були неефективними у 58,3 % випадків. Терапевтичний потенціал щодо цього збудника зберегли триметоприм-сульфаметоксазол, фосфоміцин та азтреонам (рівень резистентності – 25,0 %) (див. табл. 3). У структурі ізолятів *Klebsiella pneumoniae* переважаючою стала категорія МЛС – 70,4 % випадків, частка РЛС становила 25,9 %, ПЛС – 3,7 % випадків, а штамів категорії не-МЛС/РЛС/ПЛС не були виявлені (рис. 2).

При дослідженні фенотипа антибіотикорезистентності *Acinetobacter baumannii* переважали ПЛС збудники – 61,9 %, при цьому 23,8 % штамів не виявили ознак множинної стійкості, класифіковані як не-МЛС/РЛС/ПЛС, 9,5 % віднесено до РЛС, а 4,8 % – до МЛС.

За результатами оцінювання збудника *Enterobacter cloacae*: 50,0 % складали ПЛС-штами, 41,7 % – РЛС, 8,3 % – не-МЛС/РЛС/ПЛС, тоді як категорія МЛС не була виявлена.

У популяції *Pseudomonas aeruginosa* було зафіксовано найвищий відсоток ПЛС – 85,7 %, а 14,3 % ізолятів належали до категорії РЛС; інших фенотипів резистентності виявлено не було.

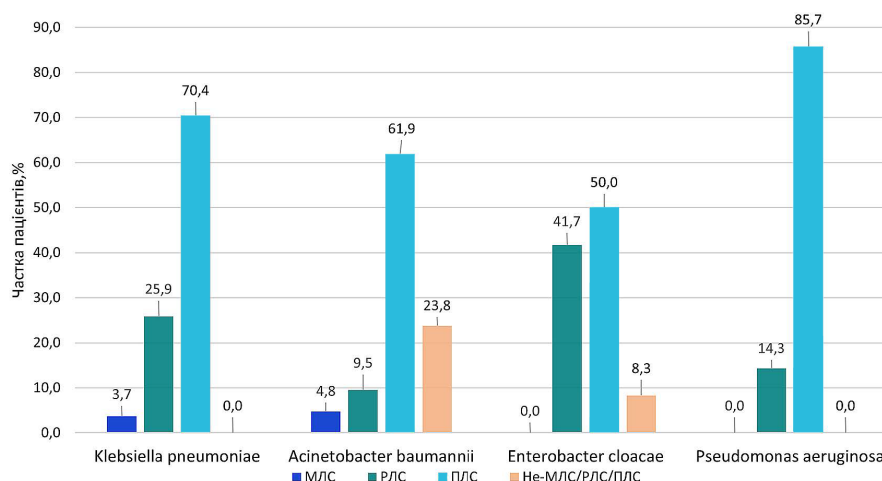


Рисунок 2. Структура фенотипів антибіотикорезистентності грамнегативних збудників

ОБГОВОРЕННЯ

Численні дослідження показали зростання поширеності інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями з множинною лікарською стійкістю, особливо серед госпіталізованих пацієнтів [7]. За даними міжнародного дослідження Padmaja et al. яке оцінювало поширеність грамнегативних бактерій з МЛС, РЛС та ПЛС, *Klebsiella spp.* була найпоширенішою грамнегативною бактерією в 34,9 %, *Escherichia coli* в 30,8% та *Pseudomonas spp.* в 18,6 % випадків. Згідно з даними Padmaja et al., у 66,3 % виділених ізолятів було зафіксовано МЛС. Ці результати обґрунтовують зростання поширеності резистентних штамів [8].

Згідно з міжнародними даними, рівень резистентності до антибіотиків першої та другої лінії (амоксиклаву, ампіциліну-сульбактаму, цефалоспоринов, левофлоксацину та гентаміцину) не перевищував 60%. Водночас препарати резерву, зокрема карбапенеми, міноциклін та піперацилін-тазобактам, продемонстрували вищу ефективність із показниками чутливості в межах 60–80 % [9, 10, 11, 12].

Також аналіз профілів антибіотикорезистентності провідних грамнегативних патогенів (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) в нашому дослідженні продемонстрував загрозово високі рівні стійкості до основних класів антибактеріальних препаратів, що використовуються у ВІТ. Отримані дані узгоджуються з міжнародними результатами. Так за результатами дослідження Davoudi et al., частота інфекцій крові становила 8,55 %. Частота бактерій, що продукують ESBL, становила 14,28-71,42 % серед *Enterobacteriaceae spp.* Усі виділені ізоляти *Acinetobacter spp.* мали МЛС [13]. В дослідженні Kiya et al. грамнегативні бактерії демонстрували високу стійкість до цефалоспоринов третього та четвертого поколінь, яка коливалася від 66,7 до 80 % [14]. Такі результати можуть зумовлювати необхідність широкого

застосування препаратів резерву (поліміксинів, гліцилциклінів) та впровадження нових інгібітор-закрихених бета-лактамів у клінічну практику.

Отримані нами дані свідчать про те, що популяція грамнегативних збудників у досліджуваній вибірці складається з штамів із МЛС та РЛС. Особливу увагу привертає переважання фенотипу ПЛС у *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae*, що значно обмежує можливості антибактеріальної терапії.

ВИСНОВКИ

1. За результатами дослідження частка планових госпіталізацій у ВІТ склала 33,6 %, а екстрених – 66,4 % випадків.
2. Переважаючим джерелом сепсису, спричиненого грамнегативною флорою в дослідженні стала вторинна інфекція – 69,8 % випадків.
3. Основними вогнищами грамнегативної інфекції у пацієнтів ВІТ кардіохірургічного профілю були ураження легень внаслідок вентилятор-асоційованої пневмонії та інфекція області хірургічного втручання.
4. За даними дослідження виявлено високий рівень резистентності в *Klebsiella pneumoniae* до карбапенемів та фторхінолонів
5. Серед усіх виділених збудників критичний рівень панрезистентності зафіксовано у популяції *Pseudomonas aeruginosa* (85,7 %).

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.

ФІНАНСУВАННЯ

Зовнішні джерела фінансування і підтримки були відсутні. Гонорари або інші компенсації не виплачувалися.

REFERENCES

- [1] Bereanu AS, Bereanu R, Mohor C, Vintilă BI, Codru IR, Olteanu C, et al. Prevalence of Infections and Antimicrobial Resistance of ESKAPE Group Bacteria Isolated from Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a County Emergency Hospital in Romania. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(5):400. doi: 10.3390/antibiotics13050400.
- [2] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- [3] Ma J, Song X, Li M, Yu Z, Cheng W, Yu Z, et al. Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. *Microbiol Res*. 2023;266:127249. doi: 10.1016/j.micres.2022.127249.
- [4] Ma YX, Wang CY, Li YY, Li J, Wan QQ, Chen JH, et al. Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens against Nosocomial Infections. *Adv Sci (Weinh)*. 2019;7(1):1901872. doi: 10.1002/adv.201901872.
- [5] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0 [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jan 12]. Available from: <http://www.eucast.org>
- [6] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Management of Multidrug-Resistant Organisms (MDROs) [Internet]. Atlanta (GA): CDC; [cited 2025 Jan 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/mdro-management/index.html>
- [7] Sharma J, Gulati N, Chander J. Drug resistant urinary isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3):315–7. doi: 10.4103/0974-777X.68547.
- [8] Padmaja N, Satyanarayana S, Maheshwari M, Swathi B, Kumar A, Chaitanya YL. Prevalence of multi-drug resistant, extensively drug resistant, pan drug resistant bacteria from intensive care units of a tertiary care teaching hospital, Amalapuram, India. *Bioinformation*. 2025;21(6):1475–80. doi: 10.6026/973206300211475.
- [9] Oliveira VD, Rubio FG, Almeida MT, Nogueira MC, Pignatari AC. Trends of 9,416 multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(3):244–9. doi: 10.1590/1806-9282.61.03.244.
- [10] Raghunath D. Emerging antibiotic resistance in bacteria with special reference to India. *J Biosci*. 2008;33(4):593–603. doi: 10.1007/s12038-008-0077-9.
- [11] Gill JS, Arora S, Khanna SP, Kumar KH. Prevalence of Multidrug-resistant, Extensively Drug-resistant, and Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from a Tertiary Level Intensive Care Unit. *J Glob Infect Dis*. 2016;8(4):155–9. doi: 10.4103/0974-777X.192962.
- [12] Cavalieri SJ, Kwon S, Vivekanandan R, Ased S, Carroll C, Anthone J, et al. Effect of antimicrobial stewardship with rapid MALDI-TOF identification and Vitek 2 antimicrobial susceptibility testing on hospitalization outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;95(2):208–11. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.05.020.
- [13] Davoudi A, Najafi N, Alian S, Tayebi A, Ahangarkani F, Rouhi S, et al. Resistance Pattern of Antibiotics in Patient Underwent Open Heart Surgery With Nosocomial Infection in North of Iran. *Glob J Health Sci*. 2016;8(2):288–97. doi: 10.5539/gjhs.v8n2p288.
- [14] Kiya GT, Mekonnen Z, Asefa ET, Gudina EK, Ahmed H, Beyene G, et al. Bacterial isolates and antibiotic resistance in critically ill sepsis patients at a tertiary hospital in Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):1046. doi: 10.1186/s12879-025-11474-5.

K.P. Chyzh

Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-2479-3685>

Antibiotic resistance profile of gram-negative sepsis pathogens in cardiac surgery patients

Background. The spread of Gram-negative pathogens with acquired antimicrobial resistance mechanisms is one of the major challenges in modern intensive care. In the management of sepsis in cardiac surgery patients, the critical factor is not the infection itself, but rather the rapid evolution of pathogens from the MDR phenotype to XDR and PDR categories.

Aim: to investigate the microbiological spectrum and antibiotic resistance profiles in cardiac surgery patients with Gram-negative sepsis.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 116 adult patients in the Intensive Care Unit of the State Institution “Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” was conducted for the period 2020-2025. The inclusion criteria were defined as: age >18 years, presence of sepsis (according to Sepsis-3 definitions), and isolation of Gram-negative bacteria from blood. Interpretation of the obtained minimum inhibitory concentration (MIC) values and categorization of strains were performed according to the clinical breakpoints of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial resistance was classified according to international CDC criteria.

Results. An analysis of the primary reasons for ICU admission revealed that elective admissions accounted for 33.6% of cases, while emergency admissions constituted 66.4%. The predominant reasons for ICU admission among patients with Gram-negative bloodstream infections were elective cardiac surgery – 39 (33.6%) patients, emergency surgery for acute aortic dissection – 18 (15.5%) patients, surgical treatment of infective endocarditis – 16 (13.9%) patients, and ST-segment elevation acute coronary syndrome – 10 (8.8%) patients. Among *Klebsiella pneumoniae* isolates, the category of pan-drug-resistant (PDR) pathogens was predominant (70.4% of cases), while in the *Pseudomonas aeruginosa* population, PDR was recorded in 85.7% of cases.

Conclusions. The high prevalence of multidrug-resistant and pan-drug-resistant strains among Gram-negative flora in the ICU necessitates the implementation of effective treatment approaches. Optimization of antibiotic therapy regimens is a priority task for overcoming resistance and improving the effectiveness of medical care for this patient group.

Keywords: Antibiotic resistance, gram-negative flora, intensive care, cardiac anesthesiology, cardiac surgery.

**Микита Гавриленко***

Аспірант, асистент

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

61022, пл. Свободи, 4, м. Харків, Україна

<https://orcid.org/0009-0004-3341-4602>**Роман Спузяк**

Кандидат медичних наук, доцент

Харківський національний медичний університет

61022, просп. Науки, 4, м. Харків, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-5822-4766>

Клініко-функціональні особливості постковідних станів у мультиморбідних онкологічних пацієнтів на етапі підготовки до спеціального лікування

Abstract. Метою роботи було сформулювати обґрунтовані принципи діагностичної оцінки постковідних станів у онкологічних пацієнтів із мультиморбідністю з урахуванням супутніх захворювань та специфічного лікування. Обсерваційне порівняльне клінічне дослідження проведено на базі державної установи “Інститут медичної радіології та онкології Національної академії медичних наук України” (січень 2022 – липень 2024) та охопило 130 онкопацієнтів на етапі підготовки до спеціального лікування для оцінки клінічних проявів, показників функціонального стану серцево-судинної й дихальної систем та комп’ютерно-томографічних характеристик легень у хворих з наявністю і відсутністю COVID-19 в анамнезі. Результати засвідчили, що у пацієнтів з онкологічною патологією та коронавірусною хворобою в анамнезі частіше виявлялися астения (86,5 %), задишка (47,7 %), кашель (37,3 %) і ішемічні зміни сегмента ST (22,4 %) порівняно з контролем (79,4 %, 36,5 %, 22,2 % і 9,5 % відповідно), що свідчило про формування стійкого кардіореспіраторного та субклінічного кардіального профілю постковідного стану. Порушення функції зовнішнього дихання до початку спеціального лікування реєструвалися у 37,3 % пацієнтів з коронавірусною хворобою в анамнезі та у 23,8 % без неї, переважно за рахунок рестриктивних змін, що відображало зниження вентиляційних резервів. На етапі одномісячного післялікувального спостереження в основній групі зафіксовано збільшення представленості рестриктивних порушень на 35,8 % при збереженні стабільної комп’ютерно-томографічної картини з двобічними субплевральними інтерстиціальними змінами, що свідчило на користь постковідного, а не метастатичного чи постпроменевого генезу змін. Отримані результати показали, що перенесений COVID-19 у мультиморбідних онкологічних пацієнтів формує стійкий клініко-функціональний кардіореспіраторний профіль на етапі підготовки до лікування. Дані доцільні для використання онкологами, радіологами й кардіологами спеціалізованих закладів при передлікувальній оцінці ризиків та інтерпретації кардіолегеневих змін після COVID-19.

Ключові слова: рестриктивні порушення; інтерстиціальні ураження; порушення вентиляції; функціональний дефіцит; комп’ютерна томографія; кардіореспіраторний резерв

Suggested Citation:

Havrylenko M, Spuziak R. Clinical and functional features of post-COVID conditions in multimorbid oncological patients at the stage of preparation for special treatment. Med Sci Ukr. 2026;22(1): 63–77. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.08>

*Corresponding author (marchelo777z@gmail.com)



ВСТУП

Збільшення кількості онкологічних пацієнтів із мультиморбідною структурою захворюваності після перенесеної COVID-19 (коронавірусної хвороби 2019 року) зумовлює формування складних клініко-діагностичних ситуацій, що потребують окремого наукового аналізу. Згідно з оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [1], близько 6 % пацієнтів із перенесеною коронавірусною хворобою мають персистуючі клінічні прояви після завершення гострої фази, переважно з боку респіраторної системи. В онкологічних хворих ці зміни накладаються на наслідки специфічного протипухлинного лікування та вікові або фонові патології, що ускладнює інтерпретацію комп'ютерно-томографічної картини. Недостатньо точна диференційна діагностика таких станів може призводити до помилкової оцінки перебігу захворювання, необґрунтованих корекцій терапії та погіршення клінічних результатів.

Постковідний синдром у пацієнтів із хронічними захворюваннями розглядається як тривалий багатокомпонентний клінічний стан, перебіг якого визначається поєднанням залишкових наслідків інфекції SARS-CoV-2 (коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2) та супутньої патології. У проспективному дослідженні української когорти О. Нончар *et al.* [2] було встановлено, що персистенція симптомів постковідного синдрому зберігалася щонайменше протягом 12 місяців після госпіталізації, а наявність двох і більше хронічних захворювань асоціювалася з вищою частотою дихальних і системних порушень. Авторами було показано, що коморбідний фон впливає на темпи функціонального відновлення та клінічну варіабельність постковідних проявів. У клінічному спостереженні А.В. Раєнок & О.-Н.А. Вакун [3] було виявлено, що астеничний синдром і зниження показників якості життя відзначаються у осіб із сформованим постковідним станом незалежно від тяжкості гострої фази інфекції. Дослідники довели, що наявність супутньої патології посилює тривалість і вираженість функціональних обмежень. Аналіз віддалених наслідків COVID-19, проведений М. Марушчак *et al.* [4], засвідчив, що вік і сукупний коморбідний тягар виступають незалежними модифікаторами клінічного перебігу постковідного синдрому. У роботі було з'ясовано, що збільшення коморбідного навантаження на тлі старшого віку супроводжується ускладненням клінічної картини та менш прогнозованою траєкторією відновлення. С.Д. Расселл *et al.* [5] було обґрунтовано, що мультиморбідність при COVID-19 формує новий клінічний профіль пацієнта, який не зводиться до суми окремих нозологічних станів. Саме взаємодія хронічних захворювань визначає складність клінічної оцінки та подальшої стратифікації пацієнтів у постінфекційному періоді.

Постковідні ураження легень формують стійкий спектр комп'ютерно-томографічних змін, інтерпретація яких залежить від часової динаміки та клінічного контексту. В узагальненні клініко-променевих спостережень Ю.І. Feshchenko *et al.* [6] було показано, що після перенесеної COVID-19 переважають інтерстиціальні патерни у вигляді ретикулярних змін, субплевральних смуг та персистуючих паренхіматозних ущільнень, які зберігаються протягом кількох місяців. Було встановлено, що повільна регресія таких змін створює передумови для їх хибної інтерпретації як прогресування хронічної легеневої патології. У клініко-рентгенологічному та морфологічному аналізі Ю.І. Feshchenko *et al.* [7] було підтверджено, що постковідні фіброзоподібні перебудови не завжди мають кореляцію з активним запальним процесом. Вченими наголошувалося, що відсутність урахування морфологічного субстрату підвищує ризик діагностичних помилок. Радіологічні наслідки постковідного синдрому показали М.В. Красносельські *et al.* [8] з'ясувавши, що персистуючі зміни комп'ютерної томографії (КТ) накладаються на фонові або терапевтично індуковані ураження легень. Автори відзначили, що без урахування часових характеристик такі знахідки можуть бути помилково трактовані як метастатичні або постпроменеві. У дослідженні діагностичної точності J.E. Lee *et al.* [9] було продемонстровано обмежену відтворюваність розмежування постковідних резидуальних змін та інтерстиціальних легневих уражень навіть серед досвідчених радіологів. За результатами аналізу встановлено, що нехтування стандартизованими критеріями та клінічним анамнезом обмежувало надійність інтерпретації КТ-даних.

Онкологічний процес і специфічне протипухлинне лікування формують додаткові чинники, що ускладнюють інтерпретацію комп'ютерно-томографічних змін у пацієнтів після перенесеної COVID-19. У клінічному аналізі перебігу COVID-19 в онкологічних пацієнтів D. Bursac *et al.* [10] було показано, що легеневі ураження формуються на тлі активного протипухлинного лікування та супроводжується клініко-радіологічною варіабельністю. Дослідниками встановлено, що поєднання інфекційного ураження легень із терапевтично індукованими змінами ускладнює інтерпретацію візуалізаційних даних і оцінку перебігу основного захворювання. Під час вивчення ускладнень М.В. Красносельські *et al.* [11] продемонстрували, що постковідні легеневі зміни в онкологічних пацієнтів маскують або імітують прояви постпроменевого пневмофіброзу та медикаментозно індукованих пульмонітів. Також зазначалося, що відсутність інтеграції даних про терапевтичний анамнез і ча-

сову динаміку змін може підвищувати ризик хибної діагностики та необґрунтованої корекції лікувальної тактики.

Попри наявність численних робіт, присвячених постковідному синдрому та перебігу онкологічних захворювань, залишаються недостатньо систематизованими підходи до диференційної інтерпретації КТ-змін у мультиморбідних онкологічних пацієнтів з урахуванням коморбідного фону, специфічного лікування та часової динаміки постковідних уражень.

Метою дослідження було обґрунтувати підходи до діагностичної інтерпретації постковідних станів у мультиморбідних онкологічних пацієнтів з урахуванням коморбідного фону та специфічного лікування. Відповідно до мети дослідження були визначені такі напрями завдань: охарактеризувати клінічні та візуалізаційні прояви постковідних станів у мультиморбідних онкологічних пацієнтів; визначити діагностичні критерії диференціації постковідних змін легень з метастатичними ураженнями та постпроменевим фіброзом з урахуванням терапевтичного анамнезу та часової динаміки; узагальнити результати власних емпіричних спостережень і сформулювати практичні рекомендації для клінічної онкології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано як обсерваційне порівняльне клінічне з аналізом власних клінічних та функціональних показників у поєднанні з узагальненням даних існуючих клінічних досліджень. Клінічний етап дослідження здійснювався у відділенні радіаційної онкології, променевої патології, реабілітації та паліативної медицини, клінічної онкології та гематології, а також онкологічної хірургії державної установи “Інститут медичної радіології та онкології Національної академії медичних наук України”, що має чинний акредитаційний сертифікат Міністерства охорони здоров’я України № 014402 і ліцензію на провадження медичної практики АГ No. 600389. Клінічний етап дослідження був проведений у період з січня 2022 року по липень 2024 року та був спрямований на оцінку клінічних і функціональних проявів постковідного стану у онкологічних пацієнтів у визначеній клінічній точці перед початком спеціального лікування. Обраний часовий інтервал забезпечив уніфіковані умови клінічного, функціонального та комп’ютерно-томографічного обстеження і репрезентативність вибірки для порівняльного аналізу між групами. Дане клінічне дослідження здійснювалося за участю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна в межах науково-дослідної роботи, зареєстрованої у державному реєстрі за номером 0124U002945 (термін виконання з квітня 2024 року по квітень 2027 року).

Загалом обстежено 130 онкологічних пацієнтів із морфологічно підтвердженим злоякісним новоутворенням. До основної групи увійшло 67 хворих з онкопатологією та перенесеною коронавірусною хворобою в анамнезі, тоді як до контрольної було включено 63 пацієнти з доведеним онкологічним захворюванням без COVID-19 в анамнезі. Відбір пацієнтів здійснювали на етапі підготовки до спеціального лікування на підставі аналізу медичної документації, що підтверджувала наявність або відсутність коронавірусної інфекції. Віковий діапазон пацієнтів основної групи становив від 36 до 84 років із медіаною 62 роки; серед них було 21 чоловік і 46 жінок. Віковий інтервал пацієнтів контрольної групи охоплював від 42 до 80 років (медіана 61 рік); чоловіків було 27, жінок – 36. Чисельність груп для показників, представлених у результатах, зберігалася протягом усього періоду аналізу. До дослідження залучали пацієнтів з онкологічною патологією, наявність якої була підтверджена морфологічно, які перебували на етапі підготовки до проведення спеціального протипухлинного лікування та мали повний і верифікований комплекс клінічних, електрокардіографічних, спірографічних і комп’ютерно-томографічних даних, необхідних для порівняльного аналізу; для пацієнтів основної групи обов’язковою умовою була документально підтверджена коронавірусна хвороба в анамнезі. З дослідження виключали осіб без морфологічного підтвердження злоякісного процесу, з неповною або недостовірною медичною документацією щодо перенесеної COVID-19, за наявності гострих інфекційних станів на момент обстеження, а також у випадках, коли відсутність повного обсягу інструментальних даних унеможлилювала коректну інтерпретацію клінічних і функціональних показників.

Клінічне обстеження проводилось в єдиній клінічній точці перед початком спеціального протипухлинного лікування. Під час збору анамнезу життя та захворювання особлива увага приділялась факту перенесення COVID-19, термінам і особливостям перебігу коронавірусної хвороби, а також наявності вакцинації. Клінічні симптоми кардіореспіраторного спектра, зокрема слабкість, задишку та кашель, реєструвались за принципом наявності або відсутності на момент обстеження; отримані дані надалі аналізувались як частотні показники у порівняльному міжгруповому аналізі.

Функціональний стан серцево-судинної системи оцінювався методом електрокардіографії у 12 стандартних відведеннях з використанням електрокардіографа МІДАС 6/12 (Україна). Електрокардіографічне дослідження виконувалося в клінічній точці перед початком спеціального лікування. Під час аналізу електрокардіограм фіксували наявність або відсутність ішемічних змін відрізка між комплексом зубців Q, R і S та зубцем T (сегмента ST) які

використовували як якісний інструментальний показник для порівняльного аналізу в основній і контрольній групах.

Функція зовнішнього дихання оцінювалась методом спірографії на спірографічному комплексі "Спіроком" (Україна). На підставі отриманих даних здійснювалась класифікація типу вентиляційних порушень із класифікацією на рестриктивні, обструктивні та змішані. Оцінка функції зовнішнього дихання проводилась у двох часових точках: первинно – перед початком спеціального лікування, а також повторно – через один місяць після його завершення. Отримані показники слугували підґрунтям для аналізу частоти та структури вентиляційних порушень у кожній групі, а також для оцінки змін їхнього характеру в динаміці.

Комп'ютерно-томографічне дослідження органів грудної клітки використовувалось для морфологічної оцінки стану легеневої тканини у онкологічних пацієнтів із перенесеною COVID-19. Аналіз КТ-зображень проводився у клінічній точці перед початком спеціального лікування з метою виявлення резидуальних постінфекційних змін та їх диференціації від пухлинних і постпроменевих уражень. Під час аналізу КТ-зображень оцінювався характер легневих змін з акцентом на наявність інтерстиціальних патернів, ретикулярних перебудов, субплевральних лінійних смуг та ділянок паренхіматозного ущільнення, а також їх просторову локалізацію, симетричність і переважний розподіл у легенях. Аналіз зосереджувався на відсутності вузлової конфігурації, ознак інвазії прилеглих структур та формування конгломератів, що мало принципове значення для диференційної діагностики з метастатичними ураженнями. Інтерпретація морфологічних змін здійснювалась з урахуванням клінічного анамнезу, даних про перенесену COVID-19 та показників функції зовнішнього дихання. Оцінка стабільності або часткової регресії змін ґрунтувалась на порівнянні КТ-картини з попередніми обстеженнями, за наявності таких у медичній документації, без проведення формалізованого кількісного динамічного аналізу.

Соматичний статус пацієнтів оцінювався під час клінічного огляду терапевтом із урахуванням висновків профільних спеціалістів. Супутню патологію систематизували відповідно до International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision [12], затвердженої Всесвітньою організацією охорони здоров'я, та аналізували як частотні показники з подальшим порівнянням коморбідного профілю між основною та контрольною групами. Обмеженням дослідження була відсутність довготривалого динамічного спостереження та аналізу гострої фази коронавірусної хвороби, що не дозволяло простежити повну еволюцію клінічних, функціональних і морфологічних змін у часі.

У межах формування інтегрованого підходу, окрім власних даних, було проведено цільовий аналіз публікацій, що описують морфологічні патерни та часову динаміку постковідних інтерстиціальних змін легень [13-15], а також досліджень, присвячених диференційно-діагностичним критеріям відмежування постковідних уражень від метастатичного процесу та постпроменевого фіброзу [16; 17]. Додатково враховано положення міжнародних настанов ВООЗ щодо клінічного ведення пацієнтів із COVID-19 [18] та дефініції постковідного стану, сформульованої на основі Delphi-консенсусу [19], а також рекомендації професійних онкологічних товариств з організації онкологічної допомоги в постпандемічний період [20; 21], на підставі чого сформульовано власні практичні рекомендації для інтерпретації постковідних змін у онкологічних пацієнтів.

Для статистичної обробки використовували програмний пакет Statistica 6.0 (США), а кількісні характеристики подано у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху. Відмінності між незалежними вибірками аналізували за критерієм Манна-Уїтні, тоді як аналіз змін у межах однієї групи проводили з використанням критерію Вілкоксона. Оцінку значущості міжгрупових відмінностей частотних показників здійснювали із застосуванням точного тесту Фішера; пороговим значенням статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

Дослідження виконано з дотриманням загальноновизнаних етичних принципів проведення біомедичних досліджень за участю людини, викладених у положеннях Гельсінської декларації WMA Declaration of Helsinki [22] та принципах належної клінічної практики [23]. Проведення дослідження відповідало вимогам національного законодавства України у сфері охорони здоров'я, зокрема положенням Order of the Ministry of Health of Ukraine No. z1010-09 "On Approval of the Procedure for Conducting Clinical Trials of Medicinal Products and Examination of Clinical Trial Materials and the Model Regulation on Ethics Committees" [24], що регламентує етичні засади проведення клінічних досліджень та обов'язковість добровільної інформованої згоди пацієнтів. Протокол дослідження було попередньо розглянуто та схвалено Локальним комітетом з питань етики державної установи "Інститут медичної радіології та онкології Національної академії медичних наук України" (протокол № 12/21 від 17.12.2021 р.). Усі учасники дослідження були належним чином поінформовані про мету, характер і обсяг дослідження, а також про використання даних медичної документації в наукових цілях, після чого надали добровільну письмову інформовану згоду на участь. Конфіденційність персональних даних забезпечувалася шляхом деперсоналізації інформації.

РЕЗУЛЬТАТИ

Клініко-функціональні прояви
постковідних станів у мультиморбідних
онкологічних пацієнтів

Оцінка клінічних і функціональних проявів постковідних станів у мультиморбідних онкологічних пацієнтів сприяє поясненню механізмів зниження кардіореспіраторних резервів у віддалений період після перенесеної коронавірусної інфекції. Поєднання системного запалення, ендотеліальної дисфункції та онкологічного процесу створює умови для формування стійких симптомів і субклінічних функціональних порушень, які не завжди мають чітке відображення в гострій фазі захворювання, але набувають клінічної значущості на етапі

спеціального лікування. З огляду на зазначене було здійснено порівняльний аналіз частоти кардіореспіраторних скарг, електрокардіографічних ознак ішемії та показників функції зовнішнього дихання. Час від перенесеної COVID-19 до моменту обстеження варіював від 4 тижнів до 12 місяців, що відображало індивідуальні клінічні траєкторії та етапність підготовки мультиморбідних онкологічних пацієнтів до проведення протипухлинної терапії; при цьому оцінка клінічних і функціональних показників здійснювалася в єдиній клінічній точці – перед початком спеціального лікування. Результати аналізу, що характеризують клінічний та функціональний профіль постковідних станів у досліджуваних групах, узагальнено в Таблиці 1.

Таблиця 1. Клініко-функціональний профіль постковідних станів у онкопацієнтів

Клінічні та інструментальні ознаки	Онкохворі з COVID-19 в анамнезі, % (n = 67)	Онкохворі без COVID-19, % (n = 63)	Статистичні примітки
Клінічні прояви			
Слабкість	58(86,5)	50(79,4)	p > 0,05
Задишка	32(47,7)	23(36,5)	p > 0,05
Кашель	25(37,3)	14(22,2)	p > 0,05
Кардіальні інструментальні ознаки			
Ішемічні зміни сегмента ST	15(22,4)	6(9,5)	p = 0,04
Функція зовнішнього дихання			
Рестриктивні/обструктивні порушення (загалом)	25(37,3)	15(23,8)	p > 0,05

Джерело: складено авторами

Подані в Таблиці 1 результати відобразили комплекс клінічних і функціональних порушень, характерних для мультиморбідних онкологічних пацієнтів у віддалений період після перенесеної коронавірусної інфекції. Отримані дані продемонстрували, що навіть за відсутності статистично значущих міжгрупових відмінностей за окремими клінічними симптомами, їх сукупність формує відмінний клініко-функціональний профіль постковідного стану в основній когорті. Такий профіль визначається поєднанням системних проявів, субклінічних кардіальних змін і вентиляційних порушень, які мають особливе значення в умовах онкологічного процесу та підготовки до протипухлинного лікування.

Астенічний синдром був домінуючим клінічним проявом у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі та реєструвався у 86,5 % випадків, перевищуючи відповідний показник у контрольній групі (79,4 %). Висока поширеність слабкості відображає збереження системного виснаження, порушень енергетичного обміну та нейроімунної регуляції, притаманних постковідним станам. На тлі онкологічного захворювання такі механізми набувають клінічно значущого характеру, оскільки можуть знижувати функціональні резерви організму та обмежувати толерантність до протипухлинної терапії [25].

Задишка і кашель також частіше спостерігалися в основній групі (47,7 % і 37,3 % відповідно), що свідчить про персистенцію респіраторних симптомів у віддалені терміни після гострої інфекції. Відсутність статистичної значущості для цих показників (p > 0.05) не нівелює їх клінічного значення, оскільки зазначені симптоми мають мультифакторну природу і можуть модифікуватися коморбідною патологією, віком та впливом протипухлинного лікування.

Принципово інший характер мали інструментальні кардіальні ознаки. Ішемічні зміни сегмента ST достовірно частіше реєструвалися у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі – у 22,4 % випадків проти 9,5 % у контрольній групі. Така різниця вказує на наявність субклінічної ішемії та зниження коронарного резерву міокарда у пацієнтів після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. За відсутності гострих коронарних подій у період спостереження ці зміни можуть розглядатися як прояви постковідної мікроциркуляторної дисфункції, ендотеліального ушкодження та дисбалансу вазоактивних механізмів, що є типовими для серцево-судинних наслідків COVID-19. В умовах онкологічного процесу такі порушення підвищують ризик кардіотоксичних ускладнень і потребують особливої уваги на етапі планування спеціального лікування [16].

Функціональні порушення зовнішнього дихання виявлялися у 37,3 % пацієнтів основної групи проти 23,8 % у контрольній, що відображає тенденцію до більш вираженої вентиляційної дисфункції після перенесеної коронавірусної інфекції. Попри відсутність статистично підтверджених міжгрупових розбіжностей, підвищена частота порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі зберігає клінічну значущість. Враховуючи онкологічний фон, такі зміни можуть бути зумовлені сумарним впливом постінфекційного ураження легеневої тканини, системного запалення та супутніх кардіореспіраторних захворювань [13]. На цьому етапі аналізу розглядалися узагальнені порушення вентиляції без деталізації їх типу, що створює методологічне підґрунтя для подальшого аналізу динаміки рестриктивних і змішаних змін у процесі спеціального лікування.

Таким чином, результати демонструють, що постковідний синдром у мультиморбідних онкологічних пацієнтів проявляється не лише суб'єктивними скаргами, але й об'єктивними електрокардіографічними та функціональними порушеннями. Найбільш чутливими маркерами виявилися ішемічні зміни сегмента ST та порушення функції зовнішнього дихання, які формують патофізіологічне підґрунтя для зниження кардіореспіраторних резервів і потенційного ускладнення протипухлинного лікування, що має бути враховано при клінічному моніторингу та стратифікації ризиків.

КТ-ознаки постковідних змін легень у онкохворих

Комп'ютерно-томографічний аналіз легеневих змін у мультиморбідних онкологічних пацієнтів із COVID-19 в анамнезі є ключовим для коректного трактування резидуальних уражень у віддалений постковідний період. В умовах онкологічного процесу легенева КТ-картина формується під впливом кількох одночасних чинників, зокрема постінфекційного ураження, системного запалення, мікросудинних порушень і потенційного впливу спеціального лікування [16]. Це зумовлює високу варіабельність морфологічних проявів і створює передумови для діагностичних помилок при оцінці стабільних або повільно змінюваних вогнищ.

Аналіз КТ-зображень у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі виявив переважання інтерстиціальних патернів, представлених ретикулярними перебудовами, субплевральними лінійними смугами та ділянками неоднорідного паренхіматозного ущільнення. Зазначені зміни мали низько- або середньоінтенсивний характер, не супроводжувалися чіткою вузловою конфігурацією та, як правило, не викликали значущого порушення легеневої архітектоники [13]. Морфологічно такі патерни відповідають наслідкам дифузного альвеолярного ушкодження з

подальшою перебудовою інтерстицію та неповною репарацією альвеолярно-капілярної мембрани, що є типовим для постковідних станів [26].

Просторова локалізація змін характеризувався чіткою субплевральною перевагою з домінуванням периферичних відділів легень і двобічним розподілом. За даними динамічних КТ-досліджень, постковідні зміни легень переважно мають периферичне та субплевральне розташування, тоді як залучення центральних або прикореневих зон спостерігається рідше та поєднується з периферичними ураженнями [14; 27]. Така топографія має принципове диференційно-діагностичне значення, оскільки відрізняється від метастатичних уражень легень, для яких характерні округлі вузли, чіткі контури та відсутність вираженої субплевральної домінантності. Крім того, для постковідних змін не було типовим формування конгломератів або ознак інвазії прилеглих структур, що додатково знижує ймовірність їх пухлинної природи [16].

Часова динаміка КТ-змін у досліджуваній когорті була неоднорідною, що відображало індивідуальні особливості репаративних процесів після SARS-CoV-2-інфекції та вплив онкологічного статусу. До початку спеціального лікування у більшості пацієнтів фіксували стабільну КТ-картину без ознак активної прогресії з переважанням резидуальних інтерстиціальних змін. Під час контрольного обстеження після протипухлинної терапії або через короткий інтервал спостереження у частини пацієнтів відзначено часткову регресію паренхіматозних ущільнень і зменшення вираженості ретикулярного компонента, тоді як в інших випадках зміни залишалися стабільними без значущої регресії або прогресування, що відповідає хронічному характеру постінфекційної перебудови інтерстицію. Згідно з даними літератури, у віддалений період після COVID-19 у 40-55 % пацієнтів зберігаються резидуальні інтерстиціальні зміни зі стабільною або мінімально змінною КТ-картиною при подальшому спостереженні [15; 28], а за результатами повторних КТ у віддалені терміни описують поступове зменшення вираженості ретикулярного компонента та паренхіматозних ущільнень, що інтерпретують як прояв тривалої репарації легеневої тканини [14].

Клінічну значущість мали ситуації, у яких КТ-картина імітувала метастатичне ураження легень. Такі діагностичні пастки виникали переважно при наявності множинних ділянок ущільнення з нечіткими контурами або при поєднанні ретикулярних змін із локальними паренхіматозними компонентами. Вирішальним критерієм у цих випадках була відсутність прогресивного росту в динаміці та невідповідність морфології типових метастатичних вузлів [16]. Аналіз анамнезу перенесеної COVID-19 дозволяв коректно інтерпретувати такі

зміни як постінфекційні та уникнути необґрунтованого перегляду стадії онкологічного захворювання.

Додаткову складність становило розмежування постковідних змін і постпроменевого фіброзу у пацієнтів, які отримували або планували променеву терапію. На відміну від постковідних уражень, постпроменеві зміни мали чітку відповідність зонам опромінення, більшу щільність і тенденцію до формування фіброзних деформацій із порушенням легеневої архітекτονіки [15]. Урахування просторового розподілу та часових характеристик змін дозволяє диференціювати ці стани й уникнути помилкової інтерпретації КТ-картини [29].

Таким чином, КТ-зміни легень у мультиморбідних онкологічних пацієнтів після COVID-19 характеризуються домінуванням інтерстиціальних субплевральних патернів, двобічною локалізацією та переважно стабільною або повільно регресуючою динамікою. Знання цих особливостей є необхідною умовою коректної діагностичної інтерпретації

та формує підґрунтя для обґрунтованих клінічних рішень у процесі планування та проведення проти-пухлинного лікування.

Диференційно-діагностичні аспекти постковідних і пухлинних уражень легень

Диференційна діагностика легеневих змін у мультиморбідних онкологічних пацієнтів після перенесеної COVID-19 є одним із найбільш складних клініко-радіологічних завдань, оскільки КТ-картина формується під впливом кількох патогенетичних чинників одночасно. Постковідні інтерстиціальні ураження, можливе метастатичне залучення легень та наслідки променевої терапії можуть мати перекривні морфологічні ознаки, що підвищує ризик хибної інтерпретації результатів візуалізації та помилкових клінічних рішень. У зв'язку з цим особливого значення набуває інтеграція КТ-даних із функціональними показниками, часовою динамікою та терапевтичним анамнезом (Таблиця 2).

Таблиця 2. Динаміка вентиляційних порушень у процесі спеціального лікування

До початку спеціального лікування		
Характер порушень	Онкохворі з COVID-19 (основна група, n = 67), %	Онкохворі без COVID-19 (контроль, n = 63), %
Рестриктивні	15(22,4)	8(12,7)
Обструктивні	4(6)	5(8)
Змішані	7(10,4)	5(8)
Через місяць після закінчення спеціального лікування		
Характер порушень	Онкохворі з COVID-19 (основна група, n = 67), %	Онкохворі без COVID-19 (контроль, n = 63), %
Рестриктивні	24(35,8**)	7(11,1)
Обструктивні	2(3)	4(6,3)
Змішані	9(13,4*)	2(3,1)

Примітка: * – статистично значущі відмінності між основною та контрольною групами ($p < 0,05$); ** – статистично значущі відмінності порівняно з показниками до початку спеціального лікування в межах відповідної групи ($p < 0,05$)

Джерело: складено авторами

Аналіз динаміки функції зовнішнього дихання, представлений у Таблиці 2, продемонстрував принципово важливі відмінності між пацієнтами з COVID-19 в анамнезі та контрольною групою, які мають безпосереднє значення для диференційної діагностики КТ-змін. До початку спеціального лікування рестриктивні порушення вентиляції реєструвалися у 22,4 % онкохворих, які перенесли COVID-19, проти 12,7 % у контрольній групі. Після завершення спеціального лікування частота рестриктивних порушень в основній групі зросла до 35,8 %, тоді як у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі залишалася практично незмінною (11,1 %). Така динаміка вказує на посилення вентиляційних обмежень не за рахунок прогресії пухлинного процесу, а внаслідок сумації постковідного інтерстиціального ураження та терапевтичного навантаження. Змішані порушення функції зовнішнього дихання також частіше формувалися в основній

когорті після спеціального лікування (13,4 % проти 3,1 % у контролі), що свідчить про залучення як інтерстиціальних, так і бронхіальних компонентів вентиляційної дисфункції. Водночас обструктивні порушення не демонстрували тенденції до зростання, що має диференційно-діагностичне значення, оскільки ізольована обструкція менш характерна для постковідних станів і частіше асоціюється з фоною бронхолегеневою патологією. Отримані функціональні дані мають безпосередній зв'язок з інтерпретацією КТ-картини. У клінічних ситуаціях, коли на КТ виявлялися множинні паренхіматозні ущільнення або ретикулярні зміни без чітких меж, поєднання таких морфологічних ознак із прогресуючими рестриктивними порушеннями функції зовнішнього дихання свідчило на користь постковідного інтерстиціального ураження, а не метастатичного процесу. Для метастатичних уражень легень, навпаки, більш типовою є відсутність

кореляції між вентиляційними показниками та кількістю або розмірами вогнищ, особливо на ранніх етапах.

Часова динаміка постковідних змін розглядається як один із ключових чинників, що впливає на діагностичну інтерпретацію КТ-картини в онкологічних пацієнтів. У віддалений постковідний період можливе поєднання морфологічної стабільності або часткової регресії інтерстиціальних змін із збереженням чи прогресуванням рестриктивних порушень вентиляції [30]. Така дисоціація між структурними та функціональними показниками розглядається як характерна ознака хронічної постінфекційної перебудови інтерстицію і не відповідає типовому перебігу метастатичного ураження, для якого притаманна паралельна прогресія морфологічних і функціональних змін [12; 31]. Зазначене підкреслює діагностичну цінність інтегрованого аналізу КТ-даних і показників функції зовнішнього дихання при оцінці сумнівних легеневих змін.

Окремий пласт диференційно-діагностичних труднощів описується у пацієнтів, які отримують або планують променеву терапію. У таких клінічних ситуаціях постковідні інтерстиціальні зміни можуть бути хибно інтерпретовані як прояви постпроменевого фіброзу. Водночас постпроменеві ураження, на відміну від постковідних змін, характеризуються чіткою просторовою відповідністю променевому полю, більшою щільністю уражень та вираженою тенденцією до формування грубих архітектонічних деформацій легеневої тканини. Виявлення рестриктивних вентиляційних порушень за межами очікуваної зони опромінення розглядається як додатковий аргумент на користь постковідного генезу змін і має враховуватися при диференційній діагностиці [17].

Поєднання КТ-даних із динамікою функції зовнішнього дихання та клінічним і терапевтичним анамнезом дозволяє підвищити точність диференційної діагностики легеневих змін у multimorbidних онкологічних пацієнтів після COVID-19. Найбільш інформативними критеріями виявилися прогресування рестриктивних порушень вентиляції, відсутність вузлової морфології та невідповідність змін зонам променевого впливу, що має безпосереднє практичне значення для уникнення хибної стадіації онкологічного процесу та необґрунтованих змін лікувальної тактики.

Інтегрований діагностичний підхід та рекомендації для онкопацієнтів після COVID-19

На основі отриманих даних сформовано узагальнений підхід до інтерпретації постковідних змін у multimorbidних онкологічних пацієнтів. У таких пацієнтів після COVID-19 легеневі, функціональні та системні порушення не можуть розглядатися ізольовано, оскільки їх клінічне значення

визначається взаємодією з онкологічним процесом, попереднім і запланованим спеціальним лікуванням, а також часовою динамікою змін. Саме тому ключовим є інтегрований підхід, у якому анамнестичні дані, результати комп'ютерної томографії, показники функції зовнішнього дихання та їх еволюція в часі аналізуються як єдина діагностична система. Такий підхід узгоджується з рекомендаціями ВООЗ, опублікованими у 2023 році, щодо клінічного ведення пацієнтів із COVID-19 та його віддаленими наслідками, які наголошують на необхідності комплексної оцінки мультисистемних порушень і клінічного контексту захворювання [18].

З позицій міжнародних настанов постковідний стан визначається не лише тривалістю симптомів, а й відсутністю альтернативного пояснення наявних клінічних і інструментальних змін, що має принципове значення для онкологічних пацієнтів, у яких спектр потенційних причин легеневих уражень є ширшим [19]. У цьому контексті терапевтичний анамнез – перенесена хіміотерапія, променева терапія або комбіновані режими – стає обов'язковим компонентом діагностичної інтерпретації, оскільки саме він визначає фоновий ризик кардіореспіраторних ускладнень і змінює “норму” для конкретного пацієнта.

Узагальнення даних дослідження свідчить, що найбільш інформативними критеріями в оцінці постковідних змін є не окремі симптоми або поодинокі КТ-ознаки, а їх узгоджене поєднання з функціональними показниками. Зокрема, виявлене зростання частоти рестриктивних і змішаних порушень вентиляції після завершення спеціального лікування у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі демонструє, що функціональний дефіцит може наростати навіть за відносно стабільної морфологічної картини легень. Така дисоціація між КТ-стабільністю та погіршенням функції зовнішнього дихання має діагностичну цінність, оскільки не є типовою для метастатичного ураження, але добре узгоджується з концепцією персистуючої постінфекційної інтерстиціальної перебудови.

Міжнародні рекомендації з організації онкологічної допомоги в умовах пандемії та постпандемічного періоду наголошують на необхідності мінімізувати необґрунтовані зміни стадіювання і тактики лікування, якщо вони ґрунтуються виключно на статичних інструментальних знахідках [20]. Повільна регресія або тривала стабільність інтерстиціальних патернів на контрольних КТ, особливо за відсутності вузлового росту і за наявності постковідного анамнезу, повинні трактуватися інакше, ніж швидке прогресування з появою нових чітко окреслених утворень. Такий підхід узгоджується з принципами безпечного ведення онкологічних пацієнтів і дозволяє уникнути надмірної діагностичної агресії.

Рекомендації професійних онкологічних товариств також підкреслюють необхідність мультидисциплінарної оцінки стану пацієнтів після COVID-19, особливо при плануванні або відновленні протипухлинної терапії [21; 22]. Практичним наслідком цього є те, що рішення про корекцію лікувальної тактики доцільно приймати з урахуванням не лише КТ-даних, а й функціонального статусу, толерантності до навантаження та потенційних кардіореспіраторних ризиків. Результати даного дослідження підтверджують доцільність такого підходу, оскільки саме функціональні показники виявилися більш чутливими до кумулятивного впливу постковідних і терапевтичних чинників.

На підставі інтеграції емпіричних даних і положень міжнародних клінічних настанов сформульовано практичні підходи до інтерпретації постковідних змін у клінічній онкології. До початку спеціального лікування у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі доцільною є фіксація вихідного клініко-функціонального профілю, що включає систематизований опис суб'єктивних скарг, морфологічних КТ-ознак ураження легень і типу вентиляційних порушень. Необхідність такого підходу зумовлена тим, що постковідні зміни мають субклінічний або малоспецифічний характер і можуть не проявлятися в гострій фазі інфекції, але набувати клінічної значущості саме на етапі підготовки до протипухлинної терапії. Формування стандартизованого вихідного профілю дозволить уникнути ретроспективної інтерпретації знахідок як нових або прогресивних і створить об'єктивну основу для подальшої оцінки динаміки змін.

При виявленні сумнівних легеневих знахідок, які не відповідають типовій морфології метастатичного ураження, пріоритетним є динамічне спостереження з повторною оцінкою функції зовнішнього дихання, а не негайний перегляд стадії пухлинного процесу. Така тактика обґрунтована тим, що для постковідних інтерстиціальних змін характерна тривала стабільність або повільна регресія морфологічних проявів на тлі збереження або навіть наростання рестриктивних вентиляційних порушень. Ця дисоціація між морфологічною картиною і функціональним дефіцитом не є типовою для прогресування метастатичного процесу, при якому очікується паралельне наростання як структурних, так і функціональних змін. Динамічний підхід дозволить зменшити ризик надмірної діагностики та уникнути необґрунтованих змін лікувальної тактики, що має особливе значення в умовах мультиморбідності.

При диференціації постковідних і постпроменевих змін вирішальним є урахування просторового співвідношення уражень із полем опромінення в поєднанні з аналізом функціональних показників. Постпроменеві ураження мають

чітку топографічну відповідність зоні променевого впливу, відзначаються більшою щільністю змін і тенденцією до формування фіброзних деформацій із порушенням легеневої архітекτονіки. Натомість постковідні зміни характеризуються переважно субплевральним і двобічним розподілом, меншою щільністю та відсутністю чіткої прив'язки до лікувального поля. Виявлення вентиляційних порушень поза межами очікуваної зони опромінення слугує додатковим аргументом на користь постковідного генезу змін і дозволяє уникнути хибних висновків щодо токсичності або ускладнень спеціального лікування.

Таким чином, узагальнення власних емпіричних спостережень у поєднанні з міжнародними рекомендаціями дозволило сформувати цілісний діагностичний алгоритм, орієнтований на інтеграцію морфологічних, функціональних і часових критеріїв. Запропонований підхід не лише підвищує точність інтерпретації постковідних змін у мультиморбідних онкологічних пацієнтів, але й створює практичне підґрунтя для індивідуалізації протипухлинного лікування та зниження ризику необґрунтованих клінічних рішень у постпандемічних умовах.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати засвідчили, що у мультиморбідних онкологічних пацієнтів із перенесеною коронавірусною хворобою формується специфічний клініко-функціональний профіль, який зберігається на етапі підготовки до спеціального лікування. Переважання астеничних і респіраторних симптомів у поєднанні з достовірно більшою частотою ішемічних змін електрокардіографічної кривої та рестриктивних вентиляційних порушень свідчить про зниження кардіореспіраторних резервів. Водночас стабільна або повільно регресуюча комп'ютерно-томографічна картина легень підкреслює дисоціацію між морфологічними та функціональними показниками, що має принципове значення для клінічної інтерпретації та планування протипухлинного лікування.

Отримані результати засвідчили, що в онкологічних пацієнтів із коронавірусною хворобою в анамнезі формувалася більш виражений кардіореспіраторний симптомокомплекс, який характеризувався високою частотою астеничного синдрому (86,5 %), задишки (47,7 %), кашлю (37,3 %) та субклінічних ішемічних змін сегмента ST (22,4 %) порівняно з контрольною групою. Поєднання клінічних проявів і електрокардіографічних ознак вказує на персистенцію системного запального та кардіоваскулярного ураження після перенесеної коронавірусної хвороби в умовах онкологічної мультиморбідності. Подібний патерн клінічної уразливості був описаний M. Mahmoud *et al.* [32], які показали,

що у пацієнтів із множинними супутніми захворюваннями після COVID-19 зберігаються системна слабкість і серцево-судинні порушення, зумовлені тривалим запаленням і метаболічною дезадаптацією. За даними E. Bustos-Vázquez *et al.* [33], мультиморбідні пацієнти після COVID-19 мають гірші функціональні показники та нижчу виживаність, що супроводжується збереженням респіраторних симптомів. Ці результати співпадають з підвищеною частотою задишки та кашлю, однак не повністю збігаються за абсолютними значеннями, що пов'язано з включенням у представлене дослідження виключно онкологічних пацієнтів без аналізу гострої фази інфекції.

У роботі M. Shoukat *et al.* [34] було доведено, що поєднання віку, мультиморбідності та COVID-19 асоціювалося з тривалими субклінічними кардіоваскулярними порушеннями, які не завжди супроводжувалися вираженою симптоматикою. Це узгоджується з виявленою підвищеною частотою ішемічних змін сегмента ST за відсутності клінічно маніфестної серцевої патології. Водночас результати I.D. Benítez *et al.* [35], отримані у критично хворих на COVID-19, демонстрували прямий зв'язок між коморбідними патернами та тяжкими кардіальними ускладненнями. На відміну від цих даних, у досліджуваній когорті ішемічні зміни мали субклінічний характер, що відображає інший часовий зріз та відсутність гострого перебігу інфекції. Додатково B. Bigdelou *et al.* [36] показали, що поєднання онкологічної патології з попередніми коморбідними станами посилює системну запальну відповідь після COVID-19, що сприяє тривалому збереженню кардіореспіраторних симптомів навіть за відсутності гострих ускладнень, що концептуально співвідноситься з отриманими результатами.

Виявлено, що порушення функції зовнішнього дихання у пацієнтів із коронавірусною хворобою в анамнезі фіксувалися частіше вже до початку спеціального лікування (37,3 % проти 23,8 %), а через один місяць після його завершення частота рестриктивних і змішаних вентиляційних порушень у цій групі зросла до 35,8 %, що свідчило про наростання функціонального дефіциту на тлі поєднання постковідних і терапевтичних чинників. У дослідженні G. Satyanarayana *et al.* [37] було показано, що онкологічні пацієнти після COVID-19 мають підвищену частоту інфекційних і запальних ускладнень, які зумовлюють тривале функціональне навантаження на легені, що узгоджується з виявленим зростанням рестриктивних порушень, оскільки персистуюче запалення та повторні ушкодження альвеолярної тканини обмежують вентиляційні резерви навіть за відсутності прогресуючих структурних змін. За узагальненими даними A.S. Pathania *et al.* [38], поєднання онкологічного процесу й перенесеної коронавірусної хвороби

сприяє формуванню хронічного інтерстиціального запалення з домінуванням рестриктивних функціональних порушень. Цей механізм пояснює отримане зростання частоти рестриктивних змін після спеціального лікування, що діє як додатковий фактор легеневої вразливості.

Водночас D. Aden *et al.* [39] наголосили, що в клінічній практиці після пандемії функціональні порушення часто залишаються недооціненими через фокус на візуалізаційних даних. Це пояснює виявлену дисоціацію між відносною стабільністю комп'ютерно-томографічної картини та прогресуванням вентиляційних обмежень у представленій когорті. За результатами нарративного аналізу, представленого Z.M. Afshar *et al.* [40], у пацієнтів з онкологічною патологією після перенесеної COVID-19 функціональні порушення можуть зберігатися або наростати незалежно від морфологічних змін легеневої тканини. Такий висновок повністю збігається з отриманими результатами, де саме функція зовнішнього дихання виявилася більш чутливим індикатором віддалених наслідків. Натомість A. Passaro *et al.* [41] продемонстрували вищу частоту тяжких респіраторних ускладнень у пацієнтів із раком легень під час гострої фази COVID-19. Відмінність від представлених даних пояснювалася іншим часовим зрізом дослідження, оскільки оцінка виконувалася у віддалений постковідний період, а не під час гострої фази інфекції, що визначало переважно хронічний і субклінічний характер вентиляційних порушень.

Виявлений дисбаланс між морфологічною стабільністю легеневої тканини та прогресуванням функціональних обмежень свідчить про складний, багатофакторний характер легневих змін у онкологічних пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби. Така дисоціація між комп'ютерно-томографічною картиною та показниками вентиляційної функції змінює підходи до диференційної діагностики, оскільки не відповідає класичній моделі пухлинного або променево-індукованого ураження легень. Як показали Z. Zhang *et al.* [42], променевий пневмоніт характеризується чіткою часовою залежністю від завершення опромінення та морфологічною відповідністю полю променевого впливу, що супроводжується паралельним погіршенням функціональних показників. Відсутність подібної топографічної закономірності та часової прив'язки у досліджуваній когорті свідчить проти домінуючого променевого генезу виявлених вентиляційних порушень. У систематичному узагальненні A. Nissen *et al.* [43] наголосили, що морфологічні ознаки радіаційно-індукованого ураження легень без функціонального підтвердження мають обмежену діагностичну цінність і потребують обов'язкової інтеграції з вентиляційними тестами. Це положення узгоджується з

необхідністю комплексної оцінки, оскільки саме функціональні показники дозволяють виявити приховану клінічну значущість інтерстиціальних змін за умов відносної морфологічної стабільності.

За даними S.-H. Park *et al.* [44], наявність фонових інтерстиціальних уражень модифікує перебіг легеневих ускладнень у пацієнтів з онкологічною патологією, посилюючи функціональний дефіцит без пропорційного морфологічного прогресування. Такий механізм співвідноситься з постковідною інтерстиціальною перебудовою як фоновим чинником у представленій вибірці. G. Mahmoudi *et al.* [45] звернули увагу на потенційні ризики надмірного застосування комп'ютерної томографії в онкологічних пацієнтів після COVID-19, підкресливши необхідність чіткого клінічного обґрунтування повторних досліджень. Це підкріплює доцільність орієнтації не лише на морфологічну стабільність, а й на функціональну динаміку при прийнятті клінічних рішень. З позицій настанов J.-W. Seo *et al.* [46] підкреслено, що постковідні стани потребують мультидисциплінарного підходу з інтеграцією клінічних, функціональних і візуалізаційних даних для уникнення хибної етіологічної атрибуції змін. У сукупності це обґрунтовує трактування виявлених легеневих порушень як проявів хронічної постінфекційної перебудови, а не ознаки прогресування онкологічного процесу чи токсичності спеціального лікування.

У площині "онкологія-постковід" виявлена дисоціація між відотною стабільністю комп'ютерно-томографічної картини легень та збереженням або прогресуванням функціональних порушень вентиляції відображала неоднорідність клініко-функціональної відповіді в онкологічних пацієнтів у віддалений постковідний період. У оглядовому аналізі K. Zambrano *et al.* [47] було показано, що постковідний стан може зберігатися за рахунок мультисистемних механізмів, які підтримують клініко-функціональні обмеження навіть за відсутності вираженої негативної морфологічної динаміки. Це співпадає з тим, що в досліджуваній когорті оцінка проводилася у віддалений період після інфекції, коли домінують хронічні прояви, а не ознаки гострого легеневого ушкодження. Роль мультиморбідності у формуванні тривалих постковідних обмежень підкреслили R. Ashmawy *et al.* [48], які зазначили, що поєднання кількох супутніх захворювань змінює індивідуальні функціональні резерви та підсилює клінічну значущість навіть помірних структурних змін. Подібна гетерогенність перебігу постковідного стану була продемонстрована у популяційному когортному дослідженні B. Liu *et al.* [49], де показано, що після перенесеного COVID-19 профіль мультиморбідності може змінюватися з часом, зумовлюючи варіабельність клінічних і функціональних проявів.

Важливість інтегрованого клінічного підходу підтвердили D.J. Cataneo-Piña *et al.* [50], які показали, що ефективність ведення пацієнтів після важкого COVID-19 зростає за умови поєднання оцінки симптомів, функціонального статусу та супутніх ризиків. Такий підхід є релевантним для інтерпретації отриманих результатів, оскільки саме функціональні показники виявили приховану клінічну значущість постковідних змін. Додаткову аргументацію надали C. Lozahic *et al.* [51], які продемонстрували, що онкологічні пацієнти після протипухлинної терапії мають підвищену кардіореспіраторну вразливість у постковідний період. Такі зміни відповідають виявленій дисоціації між морфологічною стабільністю та функціональними порушеннями, що спостерігається у представлено-му дослідженні.

Узагальнюючи результати обговорення, встановлено, що виявлені клінічні, функціональні та інструментальні особливості перебігу постковідних змін в онкологічних пацієнтів загалом узгоджуються з даними інших наукових досліджень, присвячених проблемі постковідного стану та мультиморбідності. Отримані дані підтверджують, що у віддалений період після COVID-19 морфологічна стабільність легеневих змін може поєднуватися зі збереженням функціональних обмежень, а їх клінічна значущість визначається контекстом супутньої патології. Така узгодженість підкреслює доцільність інтегрованого підходу до інтерпретації постковідних змін у клінічній онкологічній практиці.

ВИСНОВКИ

Узагальнені результати дослідження засвідчили, що в онкологічних пацієнтів із коронавірусною хворобою в анамнезі формувався більш виражений та стійкий кардіореспіраторний симптомокомплекс порівняно з пацієнтами без перенесеного COVID-19. Астенічний синдром реєструвався у 86,5 % випадків, задишка – у 47,7 %, кашель – у 37,3 %, що перевищувало відповідні показники контрольної групи. Одночасно частота субклінічних ішемічних змін сегмента ST була майже в 2,5 раза вищою (22,4 % проти 9,5 %), що свідчило про збереження кардіоваскулярної уразливості у віддалений постковідний період. Аналіз функціональних показників дозволив зробити висновок, що вентиляційні порушення у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі мали як вищу початкову поширеність, так і несприятливішу динаміку. До початку спеціального лікування порушення функції зовнішнього дихання виявлялися у 37,3 % пацієнтів основної групи проти 23,8 % у контролі, а через один місяць після завершення лікування частота рестриктивного типу досягала 35,8 % проти 11,1 %. Це підтверджує кумулятивний вплив постковідних змін та протипухлинної терапії на зниження

вентиляційних резервів. Комп'ютерно-томографічний аналіз у підсумку показав переважання двобічних субплевральних інтерстиціальних змін зі стабільною або повільно регресуючою динамікою без типової вузлової морфології. Відсутність паралельної прогресії морфологічних і функціональних змін дозволяє узагальнено трактувати ці знахідки як прояви хронічної постінфекційної перебудови, а не метастатичного чи постпроменевого ураження. У цілому результати підтвердили, що онкологічна мультиморбідність модифікує перебіг і клінічну значущість постковідних змін. Саме поєднання онкологічного процесу, супутньої патології та перенесеної коронавірусної хвороби визначає гетерогенність клініко-функціональної відповіді, що обґрунтовує необхідність

інтегрованого підходу до інтерпретації отриманих даних. Подальші дослідження доцільно спрямувати на проспективне багатофакторне спостереження з урахуванням тривалості постковідного періоду, типів протипухлинного лікування та їхнього впливу на взаємодію морфологічних і функціональних показників.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- [1] World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID). WHO; 2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-%28long-covid%29>
- [2] Honchar O, Ashcheulova T, Chumachenko T, Chumachenko D. Early prediction of long COVID-19 syndrome persistence at 12 months after hospitalisation: a prospective observational study from Ukraine. *BMJ Open*. 2025;15(1):e084311. DOI: [10.1136/bmjopen-2024-084311](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084311)
- [3] Payenok AV, Bakun O-NA. Comparative characteristics of asthenia and quality of life in patients with post-COVID syndrome. *Psychiatry Neurol Med Psychol*. 2024;11(4(26)):411-9. DOI: [10.26565/2312-5675-2024-26-06](https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-26-06)
- [4] Marushchak M, Krynytska I, Homeliuk T, Popovych D, Hevko U. The impact of comorbidity burden and age on the health-related quality-of-life of individuals one year after COVID-19 pneumonia. *Kontakt*. 2023;25(4):255-65. DOI: [10.32725/kont.2023.044](https://doi.org/10.32725/kont.2023.044)
- [5] Russell CD, Lone NI, Baillie JK. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med*. 2023;29:334-43. DOI: [10.1038/s41591-022-02156-9](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02156-9)
- [6] Feshchenko Yul, Opanasenko MS, Liskina IV, Bilokon SM, et al. Lung lever after COVID-19: clinical-X-ray, surgical and morphological characteristics. *Infusion Chemother*. 2022;5(1):7-15. DOI: [10.32902/2663-0338-2022-1-7-15](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-1-7-15)
- [7] Feshchenko Yul, Iashyna LA, Opimakh SG, Gumeniuk GL, Ignatieva VI, et al. Features of lung impairment due to COVID-19 in patients of the first wave of the pandemic (literature review). *Med Perspekt*. 2022;27(4):20-6. DOI: [10.26641/2307-0404.2022.4.271118](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271118)
- [8] Krasnoselskyi MV, Starenkyi VP, Artamonova NO, Kulinich HV, et al. Current issues of post-covid syndrome consequences. *Ukr J Radiol Oncol*. 2023;31(3):325-52. DOI: [10.46879/ukroj.3.2023.325-352](https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.325-352)
- [9] Lee JE, Lee H-J, Park G, Chae KJ, Jin KN, et al. Diagnostic performance of radiologists in distinguishing post-COVID-19 residual abnormalities from interstitial lung abnormalities. *Eur Radiol*. 2025;35(4):2265-74. DOI: [10.1007/s00330-024-11075-x](https://doi.org/10.1007/s00330-024-11075-x)
- [10] Bursać D, Zarić B, Bokan D, Kovačević T, et al. Mortality of COVID-19 pneumonia during anticancer treatment in lung cancer patients. *Milit Med Exam*. 2022;79(5):481-7. DOI: [10.2298/vsp211120018b](https://doi.org/10.2298/vsp211120018b)
- [11] Krasnoselsky MV, Krutko YeM, Pylypenko SO, Pavliuchenko OS, Bilyy OM. Preventive treatment and intensive therapy of complications in cancer patients who survived COVID-19. *Kharkiv Surg School*. 2024;128(5):70-8. DOI: [10.37699/2308-7005.5.2024.13](https://doi.org/10.37699/2308-7005.5.2024.13)
- [12] International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision [Internet]. [cited 2026 March 5]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
- [13] Caruso D, Guido G, Zerunian M, Polidori T, Lucertini E, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia: six-month chest CT follow-up. *Radiology*. 2021;301(2):E396-405. DOI: [10.1148/radiol.2021210834](https://doi.org/10.1148/radiol.2021210834)
- [14] Han X, Chen L, Fan Y, Alwalid O, Jia X, et al. Longitudinal assessment of chest CT findings and pulmonary function after COVID-19 infection. *Radiology*. 2023;307(2):e222888. DOI: [10.1148/radiol.222888](https://doi.org/10.1148/radiol.222888)
- [15] Stewart I, Jacob J, George PM, Molyneaux PL, Porter JC, et al. Residual lung abnormalities after COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD post-COVID-19 study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(6):693-703. DOI: [10.1164/rccm.202203-0564oc](https://doi.org/10.1164/rccm.202203-0564oc)

- [16] Havrylenko MV, Artiukh SV, Nasonova AM, Sorochan PP, Spuziak RM, Melnyk BI. Clinical and radiological aspects of respiratory and cardiovascular system changes in cancer patients who have recovered from COVID-19. *Ukr J Radiol Oncol*. 2025;33(3):334-66. DOI: [10.46879/ukroj.3.2025.334-366](https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2025.334-366)
- [17] Kuipers ME, van Doorn-Wink KC, Hiemstra PS, Slat AM. Predicting radiation-induced lung injury in patients with lung cancer: challenges and opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;118(3):639-49. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2023.10.044](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.10.044)
- [18] World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline. 2023. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/31f0e14b-5c2e-462b-8584-7feaf5baeed7/content>
- [19] Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-7. DOI: [10.1016/s1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00703-9)
- [20] Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, Garassino MC, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1320-35. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.07.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.010)
- [21] Pennell NA, Dillmon M, Levit LA, Moushey EA, Alva AS, et al. American Society of Clinical Oncology road to recovery report: learning from the COVID-19 experience to improve clinical research and cancer care. *J Clin Oncol*. 2021;39(2):155-69. DOI: [10.1200/jco.20.02953](https://doi.org/10.1200/jco.20.02953)
- [22] WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants [Internet]. 2024 October 19 [cited 2026 March 5]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
- [23] European Medicines Agency. ICH E6 Good clinical practice – Scientific guideline [Internet]. [cited 2026 March 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-good-clinical-practice-scientific-guideline>
- [24] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. z1010-09 “On Approval of the Procedure for Conducting Clinical Trials of Medicinal Products and Examination of Clinical Trial Materials and the Model Regulation on Ethics Committees” [Internet]. 2009 September 23 [cited 2026 March 3]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>
- [25] Catalano A, Dansero L, Gilcrease W, Macciotta A, Saugo C, et al. Multimorbidity and SARS-CoV-2-related outcomes: analysis of a cohort of Italian patients. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9(1):e41404. DOI: [10.2196/41404](https://doi.org/10.2196/41404)
- [26] Durak G, Akin K, Cetin O, Uysal E, Aktas HE, Durak U, et al. Radiologic and clinical correlates of long-term post-COVID-19 pulmonary sequelae. *J Clin Med*. 2025;14(14):4874. DOI: [10.3390/jcm14144874](https://doi.org/10.3390/jcm14144874)
- [27] Hino T, Nishino M, Valtchinov VI, Gagne S, Gay E, et al. Severe COVID-19 pneumonia leads to post-COVID-19 lung abnormalities on follow-up CT scans. *Eur J Radiol Open*. 2023;10:100483. DOI: [10.1016/j.ejro.2023.100483](https://doi.org/10.1016/j.ejro.2023.100483)
- [28] Khandelwal Y, Ora M, Jain B, Dixit M, Singh P, et al. Post-COVID-19 lung disease: utility of biochemical and imaging markers in uncovering residual lung inflammation and monitoring anti-inflammatory therapy, a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52:4674-84. DOI: [10.1007/s00259-025-07297-w](https://doi.org/10.1007/s00259-025-07297-w)
- [29] Szejniuk WM, Nielsen MS, Takács-Szabó Z, Pawlowski J, Al-Saadi SS, et al. High-dose thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: a novel grading scale of radiation-induced lung injury for symptomatic radiation pneumonitis. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):131. DOI: [10.1186/s13014-021-01857-8](https://doi.org/10.1186/s13014-021-01857-8)
- [30] Popa DR, Melinte OE, Dobrin ME, Cernomaz AT, Grigorescu C, et al. Laboratory diagnostics accuracy for COVID-19 versus post-COVID-19 syndrome in lung disease patients with multimorbidity. *J Pers Med*. 2024;14(2):171. DOI: [10.3390/jpm14020171](https://doi.org/10.3390/jpm14020171)
- [31] O'Hare AM, Vig EK, Iwashyna TJ, Fox A, Taylor JS, et al. Complexity and challenges of the clinical diagnosis and management of long COVID. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2240332. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.40332](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.40332)
- [32] Mahmoud M, Carmisciano L, Tagliafico L, Muzyka M, Rosa G, et al. Patterns of comorbidity and in-hospital mortality in older patients with COVID-19 infection. *Front Med*. 2021;8:726837. DOI: [10.3389/fmed.2021.726837](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.726837)
- [33] Bustos-Vázquez E, Padilla-González E, Reyes-Gómez D, Carmona-Ramos MC, et al. Survival of COVID-19 with multimorbidity patients. *Healthcare*. 2021;9(11):1423. DOI: [10.3390/healthcare9111423](https://doi.org/10.3390/healthcare9111423)
- [34] Shoukat M, Khan H, Munir W, Nazish M, Alrefaei AF, et al. Unravelling the complex interplay of age, comorbidities, and multimorbidities in COVID-19 disease progression: Clinical implications and future perspectives. *Heliyon*. 2024;10(15): e35570. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.E35570](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.E35570)
- [35] Benítez ID, De Batlle J, Torres G, González J, de Gonzalo-Calvo D, Targa AD, et al. Prognostic implications of comorbidity patterns in critically ill COVID-19 patients: A multicenter, observational study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;18:100422. DOI: [10.1016/j.lanepe.2022.100422](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100422)
- [36] Bigdelou B, Sepand MR, Najafikhoshnoo S, Negrete JAT, Sharaf M, et al. COVID-19 and preexisting comorbidities: risks, synergies, and clinical outcomes. *Front Immunol*. 2022;13:890517. DOI: [10.3389/fimmu.2022.890517](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.890517)

- [37] Satyanarayana G, Enriquez KT, Sun T, Klein EJ, Abidi M, et al. Coinfections in patients with cancer and COVID-19: a COVID-19 and cancer consortium study. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(3):ofac037. DOI: [10.1093/ofid/ofac037](https://doi.org/10.1093/ofid/ofac037)
- [38] Pathania AS, Prathipati P, Abdul BA, Chava S, Katta SS, et al. COVID-19 and cancer comorbidity: therapeutic opportunities and challenges. *Theranostics*. 2021;11(2):731-53. DOI: [10.7150/thno.51471](https://doi.org/10.7150/thno.51471)
- [39] Aden D, Zaheer S, Raj S. Challenges faced in the cancer diagnosis and management – COVID-19 pandemic and beyond – Lessons for future. *Heliyon*. 2022;8(12):e12091. DOI: [10.1016/j.heliyon.2022.E12091](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.E12091)
- [40] Afshar ZM, Hosseinzadeh R, Barary M, Ebrahimpour S, Alijanpour A, et al. Challenges posed by COVID-19 in cancer patients: a narrative review. *Cancer Med*. 2022;11(4):1119-35. DOI: [10.1002/cam4.4519](https://doi.org/10.1002/cam4.4519)
- [41] Passaro A, Bestvina C, Velez MV, Garassino MC, et al. Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: evidence and challenges. *J Immunother Cancer*. 2021;9(3):e002266. DOI: [10.1136/jitc-2020-002266](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002266)
- [42] Zhang Z, Wang Z, Luo T, Yan M, Dekker A, et al. Computed tomography and radiation dose images-based deep-learning model for predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients after radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2023;182:109581. DOI: [10.1016/j.radonc.2023.109581](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109581)
- [43] Nissen A, Audi SH, Clough AV, Fish B, Joshi A, et al. Advances in noninvasive imaging for detecting radiation-induced lung injury. *Int J Radiat Biol*. 2025. DOI: [10.1080/09553002.2025.2531903](https://doi.org/10.1080/09553002.2025.2531903)
- [44] Park S-H, Lim J-K, Kang MK, Park J, Hong CM, et al. Predictive factors for severe radiation-induced lung injury in patients with lung cancer and coexisting interstitial lung disease. *Radiother Oncol*. 2024;192:110053. DOI: [10.1016/j.radonc.2023.110053](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.110053)
- [45] Mahmoudi G, Toolee H, Maskani R, Jokar F, Mokfi M, Hosseinzadeh A. COVID-19 and cancer risk arising from ionizing radiation exposure through CT scans: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2024;24(1):298. DOI: [10.1186/s12885-024-12050-x](https://doi.org/10.1186/s12885-024-12050-x)
- [46] Seo J-W, Seo YB, Kim SE, Kim Y, Kim EJ, Kim T, et al. Clinical practice guideline recommendations for post-acute sequelae of COVID-19. *Infect Chemother*. 2025;57(4):478-521. DOI: [10.3947/ic.2025.0151](https://doi.org/10.3947/ic.2025.0151)
- [47] Zambrano K, Castillo K, Peñaherrera S, Vasconez HC, Caicedo A, Gavilanes AWD. Understanding post-COVID-19: mechanisms, neurological complications, current treatments, and emerging therapies. *Int J Gen Med*. 2024;17:6303-21. DOI: [10.2147/ijgm.s499905](https://doi.org/10.2147/ijgm.s499905)
- [48] Ashmawy R, Hammouda EA, El-Maradny YA, Aboelsaad I, Hussein M, et al. Interplay between comorbidities and long COVID: challenges and multidisciplinary approaches. *Biomolecules*. 2024;14(7):835. DOI: [10.3390/biom14070835](https://doi.org/10.3390/biom14070835)
- [49] Liu B, Song S, Liu W, Hu Y, Wei C, et al. Post-COVID-19 multimorbidity incidence by prior vaccination status in people with a pre-existing comorbidity: a population-based cohort study. *J Infect*. 2025;91(3):106597. DOI: [10.1016/j.jinf.2025.106597](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106597)
- [50] Cataneo-Piña DJ, Castorena-Maldonado A, González-Islas D, Galicia-Amor S, et al. Enhancing quality of life in severe post-COVID-19 survivors through multidisciplinary care. *ERJ Open Res*. 2024;10(4): 00214-2024. DOI: [10.1183/23120541.00214-2024](https://doi.org/10.1183/23120541.00214-2024)
- [51] Lozahic C, Maddock H, Sandhu H. Anti-cancer therapy leads to increased cardiovascular susceptibility to COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:634291. DOI: [10.3389/fcvm.2021.634291](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.634291)

Mykyta Havrylenko*

Graduate Student, Assistant
V.N. Karazin Kharkiv National University
61022, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0004-3341-4602>

Roman Spuziak

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Kharkiv National Medical University
61022, 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-5822-4766>

Clinical and functional features of post-COVID conditions in multimorbid oncological patients at the stage of preparation for special treatment

Abstract. The aim of the work was to form sound principles for the diagnostic assessment of post-COVID conditions in cancer patients with multimorbidity, taking into account concomitant diseases and specific treatment. An observational comparative clinical study was conducted at the state institution “Institute of Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (January 2022 – July 2024) and included 130 cancer patients at the stage of preparation for special treatment to assess clinical manifestations, indicators of the functional state of the cardiovascular and respiratory systems, and computed tomography characteristics of the lungs in patients with and without a history of COVID-19. The results showed that patients with oncological pathology and a history of coronavirus disease were more likely to have asthenia (86.5%), shortness of breath (47.7%), cough (37.3%), and ischemic ST-segment changes (22.4%) compared to controls (79.4%, 36.5%, 22.2%, and 9.5%, respectively), which indicated the formation of a stable cardiorespiratory and subclinical cardiac profile of the post-COVID state. Respiratory function disorders before the start of special treatment were recorded in 37.3% of patients with a history of coronavirus disease and in 23.8% without it, mainly due to restrictive changes, which reflected a decrease in ventilatory reserves. At the stage of one-month post-treatment observation in the main group, an increase in the prevalence of restrictive disorders by 35.8% was recorded while maintaining a stable computed tomography picture with bilateral subpleural interstitial changes, which indicated in favor of a post-COVID, rather than metastatic or post-radiation genesis of the changes. The results obtained showed that COVID-19 in multimorbid oncological patients forms a stable clinical and functional cardiorespiratory profile at the stage of preparation for treatment. The data are appropriate for use by oncologists, radiologists and cardiologists of specialized institutions in pre-treatment risk assessment and interpretation of cardiopulmonary changes after COVID-19.

Keywords: restrictive disorders; interstitial lesions; ventilation disorders; functional deficit; computed tomography; cardiorespiratory reserve.

**Д. С. Зяблицев***

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-2671-2343>

В. В. Михайловська

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0009-0000-7218-4222>

А. І. Курченко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-6858-2025>

Дисфункція епітеліального бар'єра при експериментальному гострому пошкодженні легень: зміни експресії протеїну Zonula Occludens-1

Актуальність. Гостре легеневе ушкодження (ГЛУ) та синдром гострого респіраторного дистресу (ГРДС) залишаються провідними причинами летальності при критичних станах. Ключовим механізмом розвитку ГЛУ/ГРДС є ушкодження альвеолярно-капілярного бар'єра, зумовлене порушенням організації щільних міжклітинних контактів (tight junctions), що призводить до персистуючого набряку, гіпоксемії та може спричиняти фіброзне ремоделювання легень. Центральним регулятором структури та функції TJs є адаптерний білок zonula occludens-1 (ZO-1). Попри зростання доказів щодо критичної ролі ZO-1 у бар'єрній дисфункції, часова динаміка його експресії при розвитку ГЛУ, особливо в контексті переходу від гострого ексудативного ушкодження до фіброгенезу, залишається недостатньо вивченою.

Ціль: визначити часову динаміку вмісту протеїну ZO-1 у тканині легень щурів на 1, 3, 5, 7, 14 та 21 добу після індукції ГЛУ комбінованим впливом ліпополісахариду та інтратрахеального стороннього тіла й охарактеризувати її зв'язок з морфологічними фазами розвитку ексудативно-геморагічної пневмонії та легеневого фіброзу.

Матеріали та методи. У щурів-самців лінії Wistar масою 190-220 г ($n = 47$) моделювали гостре легеневе ушкодження шляхом комбінованого введення ліпополісахариду (системно та інтратрахеально) та інтратрахеального стороннього тіла (капронова нитка, довжина 2,5 см, товщина 0,2 мм). Тварин виводили з експерименту на 1, 3, 5, 7, 14 і 21 добу (по 7 особин на термін), проводили гістологічне дослідження легеневої тканини (забарвлення гематоксиліном та еозином) і визначення вмісту ZO-1 методом імуноблотингу з використанням моноклональних антитіл (Invitrogen, США) та денситометричним аналізом (TotalLab). Контрольну групу склали хібнооперовані тварини ($n = 5$). Статистичну обробку виконували з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA), статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

Результати. У щурів з ГЛУ виявлено прогресування морфологічних змін легень від вираженого набряку паренхіми з геморагічним ексудатом у просвіті альвеол (1-5 доба) до продуктивного запалення з активною проліферацією фіброblastів і формуванням фібрилярної сітки (7-21 доба). За даними імуноблотингу, вміст ZO-1 знижувався на 8,4-19,1 % протягом 1-5 доби ($p < 0,05$), досягаючи критичного мінімуму на 7-му добу – становив лише 11,6 % від контрольного рівня ($p < 0,05$), що співпадало з піком ексудативно-геморагічної пневмонії. На 14-21 добу спостерігалось часткове відновлення ZO-1, проте вміст білка залишався суттєво зниженим порівняно з контролем (на 58,2-62,2 %; $p < 0,05$), що корелювало

Suggested Citation:

Ziablitshev DS, Mykhailovska VV, Kurchenko AI. Epithelial barrier dysfunction in Experimental acute lung injury: Changes in Zonula Occludens-1 protein expression Med Sci Ukr. 2026;22(1):78-85. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.09>

*Corresponding author (denis898@gmail.com)



з морфологічною картиною активного фіброзування паренхіми та свідчило про неповноцінність епітеліальної репарації.

Висновок. Тривале зниження ZO-1 є не лише наслідком, а й активним патогенетичним чинником фіброгенезу, що обґрунтовує перспективність розгляду цього білка як прогностичного біомаркера та терапевтичної мішені для профілактики фіброзних ускладнень при ГРДС.

Ключові слова (MeSH): гостре легеневе ушкодження; Zonula occludens-1; щільні міжклітинні контакти; легеневий бар'єр; щури.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Гостре легеневе ушкодження (ГЛУ) та його найтяжча клінічна форма – синдром гострого респіраторного дистресу (ГРДС) залишаються провідними причинами летальності при критичних станах, асоційованих із сепсисом, тяжкою пневмонією, аспірацією та травмою [12]. Центральним патофізіологічним механізмом розвитку та прогресування ГЛУ/ГРДС є ушкодження альвеолярно-капілярного бар'єра, що призводить до формування набряку легень, порушення газообміну та резистентної гіпоксемії [2]. Попри значний прогрес у розумінні патогенезу ГЛУ/ГРДС, ефективні терапевтичні стратегії, спрямовані на відновлення бар'єрної функції легень і профілактику фіброзного ремоделювання, залишаються обмеженими, що зумовлює актуальність поглибленого дослідження молекулярних механізмів бар'єрної дисфункції.

Ключову роль у підтриманні структурної та функціональної цілісності альвеолярно-епітеліального бар'єра відіграють щільні міжклітинні контакти (tight junctions; TJs), які формують селективний парацелюлярний бар'єр і обмежують пасивний транспорт рідини, електролітів та макромолекул між клітинами епітелію [3]. Порушення організації TJs є одним із провідних механізмів підвищення проникності альвеолярного епітелію, персистенції набряку та затримки кліренсу альвеолярної рідини при ГЛУ/ГРДС.

Центральним регулятором організації та стабільності щільних контактів є адаптерний білок zonula occludens-1 (ZO-1), який з'єднує трансмембранні компоненти контактів з активним цитоскелетом клітини та виконує важливі сигнальні функції [4]. Експериментальні й клінічні дослідження останніх років демонструють, що при ГЛУ/ГРДС відбувається зниження експресії та порушення субклітинної локалізації ZO-1, що тісно корелює зі ступенем ушкодження альвеолярного бар'єра та тяжкістю перебігу захворювання [5, 6].

Вважається, що порушення цілісності щільних міжклітинних контактів унаслідок дисфункції ZO-1 сприяє персистуючому альвеолярному набряку й створює умови для хронізації запалення та патологічного ремоделювання легеневої тканини з розвитком інтерстиціального фіброзу [7]. У зв'язку з цим динаміка змін вмісту ZO-1 на різних етапах розвитку ГЛУ, зокрема в критичний період переходу від гострої ексудативної фази до продуктивного

запалення та фіброгенезу, залишається недостатньо вивченою, особливо в контексті комплексних експериментальних моделей.

Для аналізу зазначених механізмів було обрано модель ГЛУ, індуквану комбінованим введенням ліпополісахариду (LPS) та механічного стороннього тіла, що дозволяє відтворити ключові патогенетичні ланки, включаючи потужну системну запальну відповідь, нейтрофільну інфільтрацію та пряме пошкодження альвеолярного епітелію [7].

Ціль: визначити часову динаміку вмісту протеїну ZO-1 у тканині легень щурів на 1, 3, 5, 7, 14 та 21 добу після індукції гострого легеневого ушкодження комбінованим впливом ліпополісахариду та інтратрахеального стороннього тіла й охарактеризувати її зв'язок з морфологічними фазами розвитку ексудативно-геморагічної пневмонії та легеневого фіброзу.

Очікується, що отриманий профіль експресії ZO-1 дозволить краще зрозуміти його роль не лише як маркера гострої бар'єрної дисфункції, але й як потенційного чинника, що впливає на довгострокове патологічне ремоделювання легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При виконанні роботи дотримувалися норм та принципів Директиви 2010/63 ЄС з захисту тварин, Гельсінкської декларації (2008) та вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009). На проведення дослідження було отримано дозвіл комісії з біоетики та академічної доброчесності Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Моделювання експериментального гострого легеневого ушкодження здійснювали як було описано раніше, шляхом введення стороннього тіла та розчину ліпополісахариду системно та інтратрахеально у лабораторних щурів-самців лінії Вістар масою 190-220 г (47 особин) [8, 9].

Хібнооперованим тваринам (контроль) виконували всі хірургічні маніпуляції, крім введення в 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. Для морфологічних досліджень серійні парафінові зрізи легень забарвлювали гематоксином та еозином. Світлову мікроскопію проводили на світлооптичному мікроскопі «Olimpus BX 40» додатково обладнаному цифровою камерою «Olimpus C3030-ADU» та програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft».

Вміст протеїну ZO-1 у лізатах тканини визначали методом імуноблоттингу. Зразки тканини витримували в скрапленому азоті, подрібнювали та гомогенізували в 50 ммоль Tris-HCl буферу (pH 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 гелю-електрофорезу («BioRad», США). Протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану за допомогою електроблоту. Мембрани інкубували з моноклональними антитілами до протеїну ZO-1 («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 («StatSoft, Inc.», США). Розраховували середні та їх стандартні похибки. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У наших попередніх дослідженнях, при моделюванні гострого легеневого пошкодження, у щурів уже протягом перших 3-х діб розвивалася важка ексудативно-геморагічна пневмонія, яка або призводила до летального виходу (44,8 %) або – до розвитку легеневого фіброзу [8, 9]. На 1-3-у у всіх тварин спостерігалася прогресуюче посилення дистанційних хрипів, аускультативно фіксувалися явища крепітації, тахіпное (частота дихальних рухів становила 96-144 рухів за хвилину), переривчасте, утруднене. Після 5-ї доби спостереження було відмічено стабілізування стану тварин, зникали вологі хрипи, але зберігалися ціаноз, загальна млявість, тварини погано доглядали за собою.

Морфологічно прояви гострого ексудативно-геморагічного запалення стрімко прогресували до 5-ї доби (рис. 1).

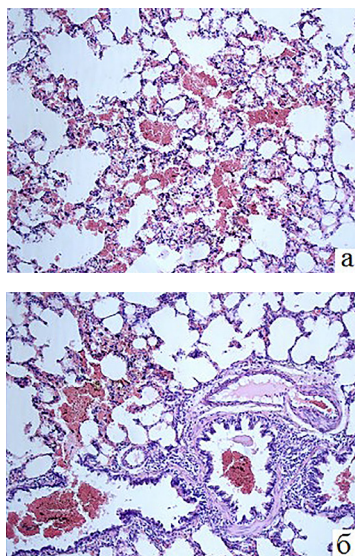


Рисунок 1. Легені щура, гостра ексудативно-геморагічна пневмонія, 5-а доба; а $\times 100$, б $\times 200$

Визначався виражений набряк легеневої паренхіми з геморагічним ексудатом із домішками гною у просвіті альвеол, реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів. З 7-ї доби в паренхімі починалася резорбція тканини, активна проліферація фібробластів з розвитком фібрилярної сітки та наростанням продуктивного запалення з активним фіброзуванням.

Тканинний вміст протеїну ZO-1 мав певну динаміку протягом спостереження (рис. 2). З 1-ї по 5-ту добу доби було виявлено його первинне зниження на 8,4-19,1 % ($p < 0,05$). На 7-у добу вміст протеїну знижувався стрімкоподібно (на 88,4 %; $p < 0,05$), після чого залишався суттєво зменшеним у порівнянні з контролем (на 58,2-62,2 %; $p < 0,05$).

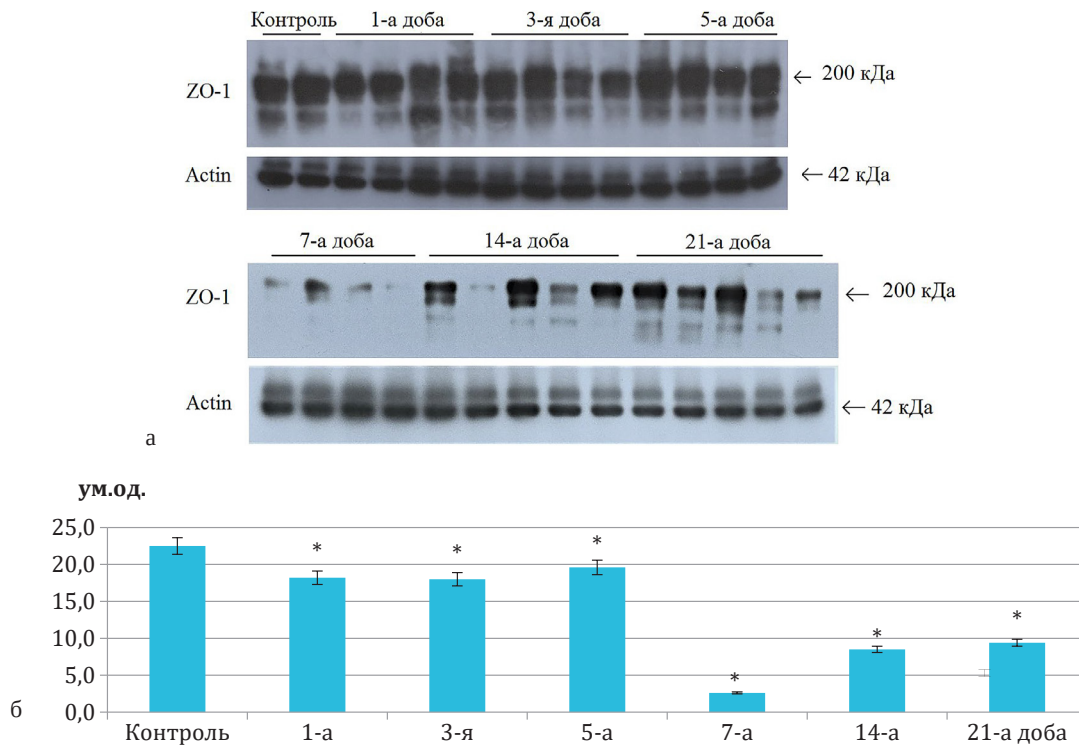


Рисунок 2. Рівень протеїну ZO-1 у динаміці розвитку гострого легеневого пошкодження

Примітки: – приклади репрезентативних блотограм протеїну ZO-1 і актину; б – результати денситометрії протеїну ZO-1 (відношення до оптичної щільності актину); * – відмінність від контролю статистично значуща ($p < 0,05$)

Значне зниження вмісту протеїну ZO-1 за часом співпадало з максимальним розвитком ексудативно-геморагічної пневмонії, чим можна було пояснити різке зниження експресії протеїну. Імовірно, тканинний розпад, який активувався у гострий період запалення, гальмував утворення міжклітинних зв'язків та експресію протеїнів щільних міжклітинних контактів. В процесі розвитку фіброзу на 14-у і 21-у добу експресія протеїну ZO-1 відновлювалася, але лишалася на низькому рівні, що могло свідчити про гальмування процесів репарації легеневого епітелію.

Патофізіологічне значення раннього зниження експресії ZO-1 (1-5 доба)

Помірне зниження тканинного вмісту ZO-1 на 8,4-19,1 % упродовж 1-5 діб після індукції ГЛУ є патогенетично значущою подією його ранньої фази. ZO-1 виконує роль ключового адаптерного білка щільних міжклітинних контактів, забезпечуючи функціональний зв'язок трансмембранних білків із актиновим цитоскелетом та підтримуючи селективну проникність альвеолярного епітелію. Навіть помірна втрата цього білка асоціюється з підвищенням парацелюлярної проникності та порушенням бар'єрної стабільності [3, 5].

У ранній фазі запальної відповіді прозапальні цитокіни, зокрема TNF- α та IL-1 β , активують сигнальні каскади RhoA/ROCK та MAPK, що спричиняє фосфорилування білків tight junctions,

реорганізацію актинового цитоскелету та дислокацію ZO-1 із міжклітинних контактів [5, 6]. Додатково оксидативний стрес та протеасомна деградація, характерні для початкового періоду ГЛУ, посилюють дестабілізацію білкових комплексів щільних з'єднань [6, 7]. Сукупність цих процесів формує молекулярне підґрунтя для розгерметизації альвелярно-капілярного бар'єра.

Отримані нами дані узгоджуються з морфологічною картиною ексудативно-геморагічного ураження легеневої паренхіми на 1-5 добу, коли набряк та накопичення білкового ексудату в просвіті альвеол відображають функціональну неспроможність епітеліального бар'єра. Таким чином, раннє зниження експресії ZO-1 слід розглядати не лише як маркер ушкодження, а як активний патогенетичний чинник, що визначає ініціацію легеневого набряку при ГЛУ.

Критичний спад ZO-1 на 7-му добу як індикатор переходу до незворотного ремоделювання

На відміну від помірного зниження ZO-1 у перші 5 діб, що відображало функціональну дестабілізацію бар'єру, різке зниження вмісту ZO-1 на 88,4% на 7-му добу розвитку експериментального ГЛУ, ймовірно, являє собою не лінійне поглиблення дисфункції, а якісний патофізіологічний зсув. Майже повне виснаження ZO-1 свідчить про руйнування молекулярного каркасу міжклітинних контактів. Втрата ZO-1 порушує механічну інтеграцію оклюдину та

клаудинів із актиновим цитоскелетом і позбавляє епітелій здатності до відновної збірки контактів, що є критичним для підтримання альвеолярної цілісності [10, 11].

Встановлені біохімічні дані узгоджуються з морфологічними змінами цього терміну: на 7-му добу фіксовано активацію проліферації фібробластів та формування фібрилярної сітки, що відповідає переходу від ексудативної до проліферативної фази ушкодження легень [12]. Тотальний колапс ZO-1-вмісних контактів формує патологічне мікросередовище з втратою епітеліальної полярності та зміною механічного натягу клітин, що активує TGF- β -залежні сигнальні каскади. За цих умов ініціюється епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП), який розглядається як один із ключових механізмів підтримки фіброгенезу після гострого ушкодження [13].

Отже, 7-ма доба може інтерпретуватися як «точка неповернення», коли глибока деструкція ZO-1 перестає бути маркером транзиторної бар'єрної нестабільності й набуває значення тригера незворотного ремоделювання. Стійке збереження низького рівня ZO-1 у пізніші терміни (14-21 доба) підтверджує неспроможність репараційної програми альвеолярного епітелію та підтримання фіброгенних процесів.

Семіотика часткового відновлення ZO-1 на тлі фіброзу (14-21 доба): парадокс «загоєння з дефектом»

На 14-ту та 21-шу добу спостереження рівень ZO-1 частково відновлювався, проте залишався статистично значуще нижчим за контрольні значення (на 58,2-62,2 %; $p < 0,05$). Даний феномен є патофізіологічно неоднозначним: зростання загального вмісту білка не може розглядатися як еквівалент відновлення бар'єрної функції альвеолярного епітелію. У цей же період морфологічно прогресували явища продуктивного запалення з формуванням інтерстиційного фіброзу та ремоделюванням альвеолярних перегородок. Тому часткове підвищення ZO-1 на тлі фіброзної перебудови може відображати не завершену репарацію, а перехід гострого ушкодження у фазу патологічного загоєння.

Принципово важливо розрізняти кількісне підвищення загального вмісту ZO-1 та його функціональну інтеграцію у структуру щільних міжклітинних контактів. Відновлення транскрипції або накопичення білка в цитоплазмі не гарантує правильної мембранної локалізації, формування безперервного апікального поясу контактів і взаємодії з актиновим цитоскелетом. За умов порушеної клітинної полярності навіть частково відновлений рівень ZO-1 може залишатися функціонально неспроможним.

Одним із ключових механізмів цього парадоксу є неповноцінна регенерація альвеолярного

епітелію. Після масивного ушкодження відновлення епітеліального шару здійснюється переважно за рахунок проліферації альвеолярних епітеліальних клітин типу II (AT2), які виконують роль резидентних прогеніторів. Однак за умов тяжкого ушкодження AT2-клітини можуть переходити в аберантний транзиторний стан (Krt8⁺ transitional cells), що характеризується порушеною здатністю до повноцінної диференціації в зрілі клітини типу I [14]. Такі клітини здатні експресувати білки міжклітинних контактів, зокрема ZO-1, проте через незавершену апікально-базальну поляризацію та цитоскелетну дезорганізацію не формують функціонально інтегрованого бар'єру. Крім того, дисфункціональні AT2-клітини можуть підтримувати профіброзне мікрооточення через TGF- β -залежні сигнальні шляхи, формуючи патологічний взаємозв'язок з активованими фібробластами [15].

Другим визначальним чинником є дезорганізуючий вплив фібротичної строми. Прогресуюче відкладення компонентів позаклітинного матриксу, зокрема колагену I та III типів, змінює жорсткість тканини, архітектоніку альвеолярних стінок та властивості базальної мембрани, що є критичним для правильної полярності епітеліальних клітин і організації щільних контактів [16]. Механотрансдукційні сигнали від ущільненої строми, зокрема через YAP/TAZ-залежні шляхи, підтримують проліферативний і недиференційований стан епітелію, перешкоджаючи завершенню регенеративної програми [17]. У таких умовах часткове підвищення рівня ZO-1 відображає лише молекулярну реакцію клітин на ушкодження, але не свідчить про структурну реституцію бар'єра.

Водночас тривале зниження ZO-1 у фазу 14-21 доби слід розглядати не як залишковий прояв гострої деструкції, а як активний маркер патологічного загоєння – «healing with a defect». Воно відображає структурну нездатність альвеолярного епітелію завершити регенеративну програму в умовах фіброзного ремоделювання. Часткове відновлення експресії ZO-1 у цьому контексті є семіотичним показником переходу гострого ушкодження у стадію дисфункціональної репарації, при якій зберігається дефект інтеграції міжклітинних контактів та бар'єрна недостатність.

Виявлені зміни вказують на доцільність подальшого вивчення молекулярних механізмів стабілізації щільних контактів та модифікації механотрансдукційних сигналів як потенційного напряму профілактики фіброзного ремоделювання легень при експериментальному ГЛУ.

ZO-1 як інтегральний маркер прогресування ГЛУ та потенційна терапевтична мішень

Комплексний аналіз динаміки ZO-1 упродовж усього періоду спостереження дозволяє розглядати цей білок як інтегральний молекулярний

індикатор фазності експериментального гострого легеневого ушкодження. Зниження його рівня в ранні терміни (1-5 доба) відображає ініціацію бар'єрної дисфункції, критичний мінімум на 7-му добу – фазу структурно-функціонального колапсу альвеоларно-епітеліального бар'єра, тоді як неповне відновлення на 14-21 добу відповідає стадії неадекватної репарації на тлі фіброзного ремоделювання. Таким чином, динаміка ZO-1 відображає послідовну еволюцію ГЛУ – від гострої деструкції до патологічного загоєння.

Принципова наукова новизна отриманих результатів полягає у трактуванні тривалого зниження ZO-1 не лише як вторинного наслідку ушкодження, але й як активного патогенетичного чинника, здатного підтримувати фіброгенез. Дисфункція щільних контактів призводить до хронічної мікропроникності, персистуючого субклінічного запалення та зміни механічних характеристик мікрооточення. Порушення інтеграції ZO-1 у складі tight junctions може змінювати сигнальні шляхи, пов'язані з клітинною полярністю, проліферацією та механотрансдукцією, що створює умови для підтримання епітеліально-мезенхімальних взаємодій і активації фібробластів [11, 18]. У цьому контексті дефіцит ZO-1 виступає не просто маркером бар'єрної неспроможності, а складовою патологічного мікрооточення, яке стабілізує фіброгенний фенотип тканини.

Отримані дані узгоджуються з сучасними уявленнями про ключову роль відновлення альвеоларного бар'єра як самостійної терапевтичної цілі при ГЛУ/ГРДС [11]. Експериментальні дослідження демонструють можливість фармакологічної стабілізації щільних контактів через модуляцію сигнальних шляхів, залучених до регуляції ZO-1. Зокрема, інгібування рецептора сфінгозин-1-фосфату S1PR3 сприяло посиленню бар'єрної функції альвеоларного епітелію та зменшенню фіброзних змін [19], тоді як модуляція S1PR1 асоціювалася з відновленням цілісності ендотеліального бар'єра легень і зниженням інтерстиційного ремоделювання [20]. Додатково показано, що патологічна активація транспорту глюкози через GLUT1 у пізній фазі ГЛУ корелює з порушенням білків щільних контактів, включно з ZO-1, а його фармакологічна корекція сприяє частковому відновленню бар'єрних властивостей [18].

Отже, стабілізація міжклітинних контактів може розглядатися як перспективний напрямок таргетної терапії, здатної перервати патогенетичний каскад «бар'єрна дисфункція – персистуюче запалення – фіброз» на ранніх етапах його формування. У цьому аспекті ZO-1 має подвійне значення – як прогностичний біомаркер глибини ушкодження та як потенційна молекулярна мішень для модифікації перебігу захворювання.

Разом із тим, дослідження має певні методологічні обмеження. Кількісне визначення загального вмісту ZO-1 методом імуноблоттингу відображає сумарну тканинну концентрацію білка, проте не дозволяє оцінити його субклітинну локалізацію та ступінь інтеграції у функціональні щільні контакти. Подальші дослідження доцільно спрямувати на морфологічну верифікацію просторової організації ZO-1, функціональну оцінку бар'єрної проникності (транsepітеліальний електричний опір, маркери параклітинного транспорту) та експериментальну перевірку ефективності фармакологічної стабілізації tight junctions у моделі фіброзного ремоделювання.

Загалом отримані результати формують концептуальну основу для розгляду ZO-1 як інтегрального індикатора фазності ГЛУ та перспективної мішені для профілактики його фіброзних наслідків.

ВИСНОВКИ

1. Динаміка вмісту ZO-1 у легеневій тканині відображає ключові фази гострого легеневого ушкодження: помірне зниження на 8,4-19,1 % у 1-5 добу (ініціація бар'єрної дисфункції); критичний спад на 88,4 % на 7-му добу (максимальне руйнування альвеоларно-епітеліального бар'єру); персистуючий дефіцит на 58,2-62,2 % на 14-21 добу (неадекватна репарація на тлі фіброзування).

2. Критичне зниження ZO-1 на 7-му добу є якісним зсувом, що знаменує перехід від зворотного ексудативного ушкодження до незворотного фіброзного ремоделювання. Колапс щільних контактів може створювати патологічне мікрооточення, яке через порушення механотрансдукції та індукцію епітеліально-мезенхімального переходу запускає активацію фібробластів.

3. Тривале зниження експресії ZO-1 у пізній фазі (14-21 доба) слід розглядати не лише як наслідок ушкодження, але й як активний патогенетичний фактор, що підтримує фіброгенез через формування порочного кола «аберантна регенерація епітелію – дисфункція щільних контактів – патологічне мікрооточення – прогресування фіброзу». Виявлені молекулярно-морфологічні закономірності обґрунтовують доцільність розгляду ZO-1 як перспективного прогностичного біомаркера та терапевтичної мішені для розробки стратегій профілактики фіброзного ремоделювання при гострому легенево-му ушкодженні та ГРДС.

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] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(6):562–572. doi: 10.1056/NEJMra1608077.
- [2] Herrero R, Sanchez G, Lorente JA. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(2):32. doi: 10.21037/atm.2017.12.18
- [3] Godbole NM, Chowdhury AA, Chataut N, Awasthi S. Tight junctions, the epithelial barrier, and Toll-like receptor-4 during lung injury. *Inflammation*. 2022;45(6):2142–2162. doi: 10.1007/s10753-022-01708-y
- [4] Van Itallie CM, Anderson JM. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014;6(7):a016048. doi: 10.1101/cshperspect.a016048
- [5] Ji W, Hu Q, Zhang M, Zhang C, Chen C, Yan Y, Zhang X, Chen S, Tao L, Zhang W, Jin Y, Duan G. The Disruption of the Endothelial Barrier Contributes to Acute Lung Injury Induced by Coxsackievirus A2 Infection in Mice. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 13;22(18):9895. doi: 10.3390/ijms22189895.
- [6] Wang J, Chao J. Epithelial Cell Dysfunction in Pulmonary Fibrosis: Mechanisms, Interactions, and Emerging Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 May 28;18(6):812. doi: 10.3390/ph18060812.
- [7] Nagato AC, Machado-Junior PA, Valenca SS, Russo RC, Bezerra FS. Experimental Models of Acute Lung Injury to Study Inflammation and Pathophysiology: A Narrative Review. *Antioxidants (Basel)*. 2026 Jan 2;15(1):63. doi: 10.3390/antiox15010063.
- [8] Ziablitsev DS. Morphogenesis of lung damage in lipopolysaccharide-induced acute aspiration bronchopneumonia. *Morphologia*. 2021;15(4):48-55. doi:10.26641/1997-9665.2021.4.48-55.
- [9] Ziablitsev DS, Mykhaylovska VV, Kurchenko AI. Dynamics of the content of hypoxia-inducible factor- α (HIF-1 α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in lung tissue during the development of hemorrhagic pneumonia with fibrosis. *Med Sci Ukr*. 2025;21(3):94-105. doi:10.32345/2664-4738.3.2025.10.
- [10] Kuo WT, Odenwald MA, Turner JR, Zuo L. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival. *Ann N Y Acad Sci*. 2022;1514(1):21-33. doi: 10.1111/nyas.14798
- [11] Bhattacharya J, Matthay MA. Regulation and repair of the alveolar–capillary barrier in acute lung injury. *Annu Rev Physiol*. 2023;85:123-148. doi: 10.1146/annurev-physiol-030822-101647.
- [12] Younesi FS, Miller AE, Barker TH, Rossi FMV, Hinz B. Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25(8):617-638. doi: 10.1038/s41580-024-00716-0.
- [13] Hill C, Li J, Liu D, et al. Epithelial-mesenchymal transition contributes to pulmonary fibrosis via activation of TGF- β /Smad3 signaling pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2023;68(4):412-425. doi: 10.1165/rcmb.2022-0352OC.
- [14] Strunz M, Simon LM, Ansari M, Kathiriya JJ, Milenkovic I, Petrova D, et al. Alveolar regeneration through a Krt8⁺ transitional stem cell state that persists in human lung fibrosis. *Nature Communications*. 2020;11(1):3559. doi: 10.1038/s41467-020-17358-3.
- [15] Parimon T, Yao C, Stripp BR, Noble PW, Chen P. Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(7):2269. doi: 10.3390/ijms21072269.
- [16] Li W, Xie Y, Chen Z, Cao D, Wang Y. Epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis: molecular mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2025;12:1658001. doi: 10.3389/fmed.2025.1658001.
- [17] Dupont S, Wickström SA. Mechanical regulation of epithelial tissue repair. *Current Opinion in Cell Biology*. 2022;78:102119. doi: 10.1016/j.ceb.2022.102119.
- [18] Tang H, Chen Z, Gan S, Liang Y, Zhang H, Yang C, Lin L, Guo Y, Li S, Li J, Yao L. GLUT1 contributes to impaired epithelial tight junction in the late phase of acute lung injury. *Eur J Pharmacol*. 2023 Dec 15;961:176185. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176185.
- [19] Hao M, Tang G, Zhou E, Fu R, Wang M, Jiang H, Chen X, Bai L, Lv X, Jin J. S1PR3 inhibition in alveolar epithelial cells alleviates pulmonary fibrosis by enhancing alveolar barrier function. *Respir Res*. 2025 Dec 12;27(1):15. doi: 10.1186/s12931-025-03435-y.
- [20] Hao M, Fu R, Tai J, Tian Z, Yuan X, Chen Y, Wang M, Jiang H, Ji M, Lai F, Xue N, Bai L, Zhu Y, Lv X, Chen X, Jin J. S1PR1 serves as a viable drug target against pulmonary fibrosis by increasing the integrity of the endothelial barrier of the lung. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Mar;13(3):1110-1127. doi: 10.1016/j.apsb.2022.10.006.

D.S. Ziablitsev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-2671-2343>

V.V. Mykhailovska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0000-7218-4222>

A.I. Kurchenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-6858-2025>

Epithelial barrier dysfunction in Experimental acute lung injury: Changes in Zonula Occludens-1 protein expression

Background. Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) remain the leading causes of mortality in critical conditions. A key mechanism in the development of ALI/ARDS is damage to the alveolar-capillary barrier, caused by disruption of the organization of tight junctions (TJs), which leads to persistent edema, hypoxemia, and can cause fibrotic lung remodeling. A central regulator of TJ structure and function is the adaptor protein zonula occludens-1 (ZO-1). Despite growing evidence for a critical role of ZO-1 in barrier dysfunction, the temporal dynamics of its expression during the development of ALD, especially in the context of the transition from acute exudative injury to fibrogenesis, remain poorly understood.

Aim: to determine the temporal dynamics of ZO-1 protein content in rat lung tissue on days 1, 3, 5, 7, 14 and 21 after induction of ALI by the combined effect of lipopolysaccharide and intratracheal foreign body and to characterize its relationship with the morphological phases of development of exudative-hemorrhagic pneumonia and pulmonary fibrosis.

Materials and methods. In male Wistar rats weighing 190-220 g ($n = 47$), ALI was simulated by the combined administration of lipopolysaccharide (systemically and intratracheally) and intratracheal foreign body (kapron thread, length 2.5 cm, thickness 0.2 mm). Animals were withdrawn from the experiment on days 1, 3, 5, 7, 14 and 21 (7 animals per term), histological examination of lung tissue (hematoxylin and eosin staining) and determination of ZO-1 content by immunoblotting using monoclonal antibodies (Invitrogen, USA) and densitometric analysis (TotalLab) were performed. The control group consisted of sham-operated animals ($n = 5$). Statistical analysis was performed using analysis of variance (ANOVA), $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. In rats with ALI, progression of morphological changes in the lungs was detected from pronounced parenchymal edema with hemorrhagic exudate in the lumen of the alveoli (days 1-5) to productive inflammation with active proliferation of fibroblasts and formation of a fibrillar network (days 7-21). According to immunoblotting, the content of ZO-1 decreased by 8.4-19.1% during days 1-5 ($p < 0.05$), reaching a critical minimum on day 7 – it was only 11.6% of the control level ($p < 0.05$), which coincided with the peak of exudative-hemorrhagic pneumonia. On days 14-21, partial recovery of ZO-1 was observed, but the protein content remained significantly reduced compared to the control (by 58.2-62.2%; $p < 0.05$), which correlated with the morphological picture of active parenchymal fibrosis and indicated the inferiority of epithelial repair.

Conclusion. A prolonged decrease in ZO-1 is not only a consequence, but also an active pathogenetic factor of fibrogenesis, which justifies the prospect of considering this protein as a prognostic biomarker and therapeutic target for the prevention of fibrotic complications in ARDS.

Keywords: Acute Lung Injury; Zonula Occludens-1; Tight Junctions; Pulmonary Barrier; Rats.

**Г. Б. Кулинич***Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна
<http://orcid.org/0000-0002-0233-2282>**І. П. Кліщ**Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна
<http://orcid.org/0000-0001-6616-1980>

Морфологічні та морфометричні зміни кори мозочка щурів при цисплатин-індукованій нейротоксичності та профілактичному введенні піоглітазону

Актуальність. Цисплатин належить до ключових платинових цитостатиків, ефективність яких у лікуванні солідних пухлин поєднується з високим ризиком нейротоксичних ускладнень. Окрім добре вивченої периферичної нейропатії, дедалі більше уваги привертають структурні зміни центральної нервової системи, зокрема мозочка, що відіграє провідну роль у координації рухів і сенсомоторній інтеграції. Високі метаболічні потреби клітин Пуркінє та залежність їх функціонування від цілісності нейроглюцидинних комплексів зумовлюють підвищену чутливість цієї структури до цитотоксичного впливу.

Матеріали і методи. Експеримент виконано на 90 статевозрілих самцях білих щурів (по 30 тварин у кожній групі). Цисплатин вводили внутрішньоочеревинно у дозі 2 мг/кг двічі на тиждень протягом чотирьох тижнів. Піоглітазон застосовували внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг за профілактичною схемою. Морфологічну оцінку проводили на 14, 28, 60, 90 та 120 добу з використанням світлової мікроскопії та цифрової морфометрії; функціональний стан визначали у тестах Open Field та Rotarod.

Результати. Встановлено, що цисплатин спричиняє залежну від термінів дезорганізацію кори мозочка з максимальними змінами на 28 добу, які проявлялися зменшенням товщини шарів, щільності клітин Пуркінє та їх морфометричних параметрів. У віддалені терміни спостереження (60-120 доба) у групі цисплатину відзначалося часткове відновлення товщини шарів кори мозочка та щільності клітин Пуркінє, однак морфометричні показники залишалися нижчими за показники в інтактних тварин. Профілактичне введення піоглітазону асоціювалося зі зменшенням вираженості структурних порушень і більшою збереженістю морфометричних показників, що супроводжувалося кращими функціональними результатами.

Висновки. Отримані дані свідчать про здатність піоглітазону обмежувати ступінь цисплатин-індукованого ушкодження кори мозочка та сприяти більш повному відновленню морфометричних показників у віддалені терміни спостереження.

Ключові слова: цисплатин-індукована нейротоксичність, мозочок, клітини Пуркінє, піоглітазон, PPAR γ -агоністи, оксидативний стрес, нейрозапалення, морфометричний аналіз, поведінкові тести, рухові порушення.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Цисплатин є одним із базових препаратів при лікуванні багатьох солідних пухлин, проте його клінічна ефективність обмежується розвитком дозозалежної нейротоксичності. Найбільш дослідженим проявом є периферична нейропатія, механізми якої

активно вивчаються за експериментальних умов [9, 10]. Водночас накопичуються дані про структурні ушкодження центральної нервової системи, що супроводжуються нейродегенеративними змінами та активацією внутрішньоклітинних сигнальних

Suggested Citation:

Kulynych HB, Klishch IP. Morphological and morphometric changes in the cerebellar cortex of rats with cisplatin-induced neurotoxicity and prophylactic administration of pioglitazone. Med Sci Ukr. 2026;22(1):86–94. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.10>

*Corresponding author (galija1979@ukr.net)



каскадів, зокрема GSK-3 β -залежних механізмів і оксидативного стресу [1]. Дедалі більше клінічних спостережень висвітлюють порушення пам'яті, уваги, швидкості обробки інформації та емоційної регуляції, що детермінує феномен когнітивних порушень, пов'язаних із хіміотерапією [2, 24, 27].

Патогенез цисплатин-індукованої нейротоксичності (ЦІН) є багатоланцюговим і включає нейрозапалення, мітохондріальну дисфункцію, надмірну продукцію активних форм кисню, виснаження нейротрофічної підтримки та ініціацію апоптотичних каскадів [16, 21]. Оксидативний стрес розглядається як ключова ланка системної токсичної відповіді на дію цисплатину, що зумовлює прогресування нейронального ушкодження [19]. Експериментальні роботи демонструють, що корекція редокс-дисбалансу супроводжується зменшенням вираженості нейродегенеративних змін і покращенням поведінкових показників [7].

Експериментально доведено формування структурних та функціональних порушень у центральній нервовій системі унаслідок тривалого введення цисплатину. У гіпокампі встановлено дозозалежне ушкодження нейронів, зниження рівня BDNF та формування стійкого когнітивного дефіциту [6, 18]. Функціональні розлади можуть частково коригуватися фізичним навантаженням або фармакологічним впливом [23]. Також з'ясовано патогенетичну значущість модуляції сигнальних міжклітинних взаємозв'язків при периферичних і центральних ураженнях [20].

Антиоксиданти та протизапальні речовини здатні обмежувати структурні зміни мозку при експериментальній нейротоксичності [22]. Особливу зацікавленість становлять PPAR γ -агоністи. Піоглітазон, якому притаманні антиоксидантні та протизапальні ефекти за умов ЦІН [17], також спричиняє нейропротекторні властивості у моделях травматичного ушкодження мозку та когнітивних порушень [4, 26]. Доведена модуляція під його впливом мітохондріально-опосередкованих апоптотичних механізмів [14, 28]. Водночас питання впливу піоглітазону на морфологію мозочка за умов ЦІН практично не досліджене.

Ціль: встановити характер і часову динаміку морфологічних та морфометричних змін кори мозочка щурів при ЦІН. Визначити, чи здатне профілактичне введення піоглітазону зберігати шарову організацію кори та морфометричні параметри клітин Пуркінє, а також оцінити перебіг адапційно-репаративних процесів у віддалені терміни експерименту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на 90 статевозрілих самцях білих інбредних щурів масою 180-220 г. Тварин утримували за стандартних умов віварію;

перед початком експерименту проводили 7-добову адаптацію. Роботу здійснено відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986). Протокол схвалено локальною комісією з біоетики (№ 146/24 від 26.09.2024).

Щурів розподілили на три групи по 30 особин: інтактну, групу цисплатину та групу профілактичного введення піоглітазону на тлі цисплатину. У межах кожної групи формували підгрупи за термінами виведення: 14, 28, 60, 90 та 120 доба (по 6 тварин). Цисплатин вводили внутрішньоочеревинно у дозі 2 мг/кг двічі на тиждень протягом 4 тижнів (сумарна доза 16 мг/кг), що відповідає валідованим моделям ЦІН [9]. Піоглітазон застосовували внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг за профілактичною схемою (за 5 діб до початку введення цисплатину та протягом 14 діб після його завершення) з використанням металевого шлункового зонду із заокругленим атравматичним кінцем з урахуванням даних щодо його нейропротекторного потенціалу при ЦІН [17].

Після евтаназії вилучали мозочок, фіксували у 10% нейтральному забуференому формаліні, виготовляли парафінові зрізи та фарбували гематоксиліном і еозином. Морфометрію виконували в ImageJ. Визначали товщину шарів кори мозочка, щільність клітин Пуркінє, площу їх перикаріонів і ядер, ядерно-цитоплазматичне співвідношення та щільність зернистих клітин.

Координацію та м'язову витривалість оцінювали у тесті Rotarod за методикою Dunham і Miya [12] з реєстрацією латентного періоду до падіння. Рухову та дослідницьку активність визначали в тесті Open Field за пройденою дистанцією та кількістю вертикальних стійок [13].

Дані подано як $M \pm SD$. Нормальність розподілу перевіряли тестом Шапіро-Уїлка, гомогенність дисперсій – тестом Левена. Міжгрупові порівняння у межах кожного терміну виконували за допомогою однофакторного ANOVA з пост-хок тестом Тьюкі. Обробку даних здійснювали у Python (SciPy). Рівень статистичної значущості приймали при $p < 0,05$.

Експериментальна частина роботи виконувалася у період з квітня по жовтень 2025 року.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Світлооптичний аналіз кори мозочка показав, що за умов ЦІН структурні порушення формуються поступово й посилюються з часом. Натомість при профілактичному введенні піоглітазону ці зміни були менш вираженими та не набували такого деструктивного характеру.

На 14-у добу у тварин групи профілактичної корекції зберігалася загальна організація шарів кори мозочка з безперервним шаром клітин Пуркінє. У молекулярному шарі виявляли помірний набряк нейропілю та поодинокі дистрофічно змінені

нейрони, однак ознак масивної нейрональної втрати не спостерігали.

На 28-у добу, що відповідала фазі пікового токсичного навантаження, морфологічні зміни були більш вираженими. Спостерігали дезорганізацію шару клітин Пуркінє, зниження оптичної щільності цитоплазми окремих нейронів, перицелюлярний набряк і вогнищеву гомогенізацію нейропілю. Водночас у групі з профілактичним введенням піоглітазону відзначали збереження більшої кількості морфологічно інтактних клітин Пуркінє, тоді як порушення шарової структури кори мали локальний і менш виражений характер.

Починаючи з 60-ї доби, у корі мозочка відзначали поступову стабілізацію структурної організації. На 60-у та 90-у добу зменшувалася вираженість дистрофічних змін, контури клітин Пуркінє ставали чіткішими, а молекулярний і зернистий шари набували більш впорядкованої архітекτονіки.

На 120-у добу переважали ознаки структурної стабілізації. Зберігалися поодинокі резидуальні зміни, однак загальна організація шарів кори мозочка була збереженою, що узгоджувалося з морфометричними даними.

Морфометричний аналіз клітин Пуркінє засвідчив, що за умов профілактичного введення піоглітазону не спостерігалось різких змін кількісних показників, характерних для масивного нейронального ушкодження. На 14-у добу морфометричні параметри залишалися близькими до контрольних значень, що узгоджувалося зі збереженням безперервного шару клітин Пуркінє та відсутністю ознак тотальної нейрональної втрати.

У фазі пікового токсичного навантаження (28-а доба) реєстрували максимальні відхилення морфометричних показників, які відповідали локальним дистрофічним змінам нейропілю без повної втрати організації шарів кори мозочка. У пізні терміни спостереження (60-120-та доба) морфометричні значення демонстрували поступову тенденцію до нормалізації, що узгоджувалося з морфологічними ознаками активації адаптаційно-репаративних процесів.

Для зіставлення структурних змін із функціональним станом тварин проведено оцінку рухової та дослідницької активності. Результати оцінки у тесті Open Field наведено в (табл. 1).

Таблиця 1. Показники тесту Open Field у щурів за умов введення цисплатину та профілактичного застосування піоглітазону ($M \pm SD$, $n = 6$)

Загальна пройдена дистанція (м)			
Термін спостереження	Інтактна група ($n = 6$)	Цисплатин ($n = 6$)	Цисплатин + піоглітазон ($n = 6$)
14 доба	$18,5 \pm 1,6$	$14,2 \pm 1,4^*$	$16,8 \pm 1,5^\#$
28 доба	$19,1 \pm 1,7$	$12,3 \pm 1,3^*$	$16,0 \pm 1,5^\#$
60 доба	$18,9 \pm 1,5$	$15,5 \pm 1,4^*$	$17,6 \pm 1,4^\#$
90 доба	$19,0 \pm 1,6$	$16,0 \pm 1,3^*$	$18,1 \pm 1,3^\#$
120 доба	$19,0 \pm 1,5$	$16,7 \pm 1,4^*$	$18,3 \pm 1,3^\#$
Кількість вертикальних стійок			
14 доба	$22,4 \pm 2,1$	$16,9 \pm 1,8^*$	$20,1 \pm 1,9^\#$
28 доба	$23,0 \pm 2,2$	$14,8 \pm 1,6^*$	$19,5 \pm 1,8^\#$
60 доба	$22,8 \pm 2,0$	$18,4 \pm 1,7^*$	$21,0 \pm 1,8^\#$
90 доба	$22,6 \pm 2,1$	$19,2 \pm 1,6^*$	$21,5 \pm 1,7^\#$
120 доба	$22,7 \pm 2,0$	$20,0 \pm 1,5^*$	$21,9 \pm 1,6^\#$

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; # $p < 0,05$ порівняно з групою цисплатину. Дані наведено як $M \pm SD$. Статистичний аналіз виконано з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі

У тесті Open Field у тварин, які отримували цисплатин, на всіх термінах спостереження відзначалося стійке зниження горизонтальної та вертикальної активності. Найбільш виражений дефіцит фіксували на 28 добу. Загальна пройдена дистанція та кількість вертикальних стійок зменшувалися приблизно на третину відносно інтактної групи ($p < 0,05$), що свідчить про максимальну вираженість нейротоксичного ефекту саме в цей період.

На 60-120 добу відзначалася часткова компенсація показників, однак вони залишалися достовірно нижчими за контрольні значення. Профілактичне застосування піоглітазону забезпечувало статистично значуще покращення рухової та дослідницької активності порівняно з групою цисплатину на всіх етапах спостереження. Найближчі до інтактних значення реєстрували на 120 добу. Результати оцінки координації рухів і м'язової витривалості щурів у тесті Rotarod наведено в (табл. 2).

Таблиця 2. Показники тесту Rotarod у щурів за умов введення цисплатину та профілактичного застосування піоглітазону

Термін спостереження	Інтактна група (n = 6)	Цисплатин (n = 6)	Цисплатин + піоглітазон (n = 6)
14 доба	145 ± 12	118 ± 10*	134 ± 11#
28 доба	148 ± 13	95 ± 9*	128 ± 11#
60 доба	149 ± 14	120 ± 11*	139 ± 12#
90 доба	150 ± 13	126 ± 12*	142 ± 11#
120 доба	150 ± 14	130 ± 12*	145 ± 12#

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; # $p < 0,05$ порівняно з групою цисплатину. Дані наведено як $M \pm SD$. Статистичний аналіз виконано з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі

У тесті Rotarod введення цисплатину зумовлювало достовірне скорочення латентного періоду до падіння на всіх етапах дослідження. Пік рухового дефіциту припадав на 28 добу. Зниження тривалості утримання на обертовому барабані становило приблизно третину відносно інтактних тварин ($p < 0,05$), що відображає максимальне порушення координації рухів у цей період.

У подальші терміни спостерігалася часткова нормалізація показників. Значення залишалися нижчими за інтактні, однак достовірно перевищували показники групи цисплатину. Профілактичне введення піоглітазону достовірно подовжувало час утримання на барабані порівняно з групою

цисплатину на всіх термінах ($p < 0,05$), що свідчить про зменшення вираженості рухової дисфункції.

Для кількісної характеристики структурних змін кори мозочка при ЦІН та за умов профілактичного застосування піоглітазону проведено морфометричний аналіз основних шарів кори та параметрів клітин Пуркіньє. Визначали товщину молекулярного, гангліонарного і зернистого шарів, загальну товщину кори мозочка, щільність клітин Пуркіньє на 1 мм довжини шару, площу їх перикаріонів і ядер, ядерно-цитоплазматичне співвідношення, а також щільність зернистих клітин на 1 мм². Результати на 14-у та 28-у добу наведено в таблиці (табл. 3).

Таблиця 3. Морфометричні показники кори мозочка щурів на 14-у та 28-у добу ($M \pm SD$, n = 6)

Показник	Термін	Контроль	Цисплатин	Цисплатин+піоглітазон
Товщина молекулярного шару, мкм	14	185 ± 7	177 ± 6*	182 ± 6#
	28	186 ± 8	170 ± 8*	179 ± 7#
Товщина шару клітин Пуркіньє, мкм	14	32,1 ± 2,1	30,3 ± 2,0*	31,5 ± 2,0#
	28	32,2 ± 2,3	28,8 ± 2,3*	30,9 ± 2,2#
Товщина зернистого шару, мкм	14	210 ± 8	199 ± 7*	206 ± 7#
	28	211 ± 9	190 ± 9*	203 ± 8#
Загальна товщина кори, мкм	14	427 ± 11	406 ± 10*	419 ± 10#
	28	429 ± 13	389 ± 12*	413 ± 11#
Щільність клітин Пуркіньє, клітин/мм	14	12,4 ± 0,7	11,4 ± 0,6*	12,0 ± 0,6#
	28	12,5 ± 0,8	10,5 ± 0,7*	11,7 ± 0,6#
Площа перикаріонів, мкм ²	14	420 ± 20	392 ± 19*	412 ± 18#
	28	422 ± 22	374 ± 22*	403 ± 20#
Площа ядер, мкм ²	14	96 ± 6	88 ± 6*	93 ± 5#
	28	97 ± 6	83 ± 6*	91 ± 6#
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	14	0,23 ± 0,01	0,22 ± 0,01*	0,23 ± 0,01#
	28	0,23 ± 0,01	0,22 ± 0,01*	0,23 ± 0,01#
Щільність зернистих клітин, клітин/мм ²	14	(4,8 ± 0,3) × 10 ⁵	(4,4 ± 0,3) × 10 ⁵ *	(4,6 ± 0,3) × 10 ⁵ #
	28	(4,9 ± 0,3) × 10 ⁵	(4,2 ± 0,3) × 10 ⁵ *	(4,6 ± 0,3) × 10 ⁵ #

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; # $p < 0,05$ порівняно з групою цисплатину. Дані наведено як $M \pm SD$. Статистичний аналіз виконано з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі

На 14-у добу у групі цисплатину реєстрували достовірне зменшення товщини всіх шарів кори мозочка, зниження щільності клітин Пуркіньє та редукцію площі їхніх перикаріонів і ядер порівняно з інтактним контролем ($p < 0,05$). Це відповідає ранній фазі дистрофічних змін без ознак масивної нейрональної втрати. За умов профілактичного введення піоглітазону більшість показників були

вищими, ніж у групі цисплатину, і наближалися до контрольних значень.

На 28-у добу морфометричні відхилення у групі цисплатину досягали максимальної вираженості. Достовірно зменшувалися загальна товщина кори, товщина її шарів, щільність клітин Пуркіньє, а також площа їхніх перикаріонів і ядер ($p < 0,05$), що відображає прогресування дистрофічних змін та

часткову дезорганізацію гангліонарного шару. У групі профілактичної корекції ці показники залишалися статистично вищими порівняно з групою цисплатину ($p < 0,05$), що свідчить про обмеження глибини структурного ушкодження.

У віддалені терміни спостереження, на 60-120 добу, відзначали поступове відновлення

морфометричних показників, що відповідало світлооптичним ознакам часткової структурної компенсації.

Функціональні показники змінювалися залежно від терміну спостереження та достовірно відрізнялися між групами. Узагальнені кількісні дані наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Морфометричні показники кори мозочка щурів у віддалені терміни спостереження (60, 90 та 120 доба; $M \pm SD$, $n = 6$)

Показник	Термін	Контроль	Цисплатин	Цисплатин + піоглітазон
Товщина молекулярного шару, мкм	60	186 ± 7	175 ± 6*	181 ± 6#
	90	185 ± 7	178 ± 6*	183 ± 6#
	120	186 ± 8	181 ± 6*	184 ± 6#
Товщина шару клітин Пуркін'є, мкм	60	32,2 ± 2,2	30,0 ± 2,1*	31,3 ± 2,0#
	90	32,1 ± 2,1	30,6 ± 2,0*	31,6 ± 2,0#
	120	32,2 ± 2,2	31,1 ± 2,0*	32,0 ± 2,1#
Товщина зернистого шару, мкм	60	211 ± 8	197 ± 7*	204 ± 7#
	90	210 ± 8	200 ± 7*	206 ± 7#
	120	211 ± 9	203 ± 7*	208 ± 7#
Загальна товщина кори, мкм	60	429 ± 12	402 ± 11*	416 ± 10#
	90	427 ± 11	408 ± 10*	421 ± 10#
	120	429 ± 12	415 ± 10*	424 ± 10#
Щільність клітин Пуркін'є, клітин/мм	60	12,5 ± 0,7	10,9 ± 0,6*	11,9 ± 0,6#
	90	12,4 ± 0,7	11,3 ± 0,6*	12,1 ± 0,6#
	120	12,5 ± 0,8	11,7 ± 0,6*	12,3 ± 0,6#
Площа перикаріонів, мкм ²	60	422 ± 20	389 ± 19*	409 ± 18#
	90	421 ± 19	396 ± 18*	413 ± 18#
	120	422 ± 21	403 ± 17*	417 ± 18#
Площа ядер, мкм ²	60	96 ± 6	86 ± 5*	91 ± 5#
	90	96 ± 6	89 ± 5*	94 ± 5#
	120	97 ± 6	92 ± 5*	95 ± 5#
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	60	0,23 ± 0,01	0,22 ± 0,01*	0,22 ± 0,01#
	90	0,23 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,23 ± 0,01
	120	0,23 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,23 ± 0,01
Щільність зернистих клітин, клітин/мм ²	60	(4,9 ± 0,3) × 10 ⁵	(4,3 ± 0,3) × 10 ⁵ *	(4,6 ± 0,3) × 10 ⁵ #
	90	(4,8 ± 0,3) × 10 ⁵	(4,5 ± 0,3) × 10 ⁵ *	(4,7 ± 0,3) × 10 ⁵ #
	120	(4,9 ± 0,3) × 10 ⁵	(4,6 ± 0,3) × 10 ⁵ *	(4,8 ± 0,3) × 10 ⁵ #

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; # $p < 0,05$ порівняно з групою цисплатину. Дані наведено як $M \pm SD$. Статистичний аналіз виконано з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі

У віддалені терміни спостереження у групі цисплатину зберігалися залишкові морфометричні відхилення від інтактних значень. Поступове збільшення товщини шарів кори мозочка та часткове відновлення щільності клітин Пуркін'є свідчили про неповну регресію токсичного ушкодження.

У групі профілактичної корекції морфометричні показники на всіх термінах перевищували відповідні значення групи цисплатину. На 120-у добу більшість параметрів наближалася до контрольних величин, що відображає обмеження структурного дефіциту та більш ефективну реалізацію відновних процесів.

Отримані кількісні дані узгоджуються з результатами світлооптичного аналізу та підтверджують збереження нейрональних елементів та структурної цілісності кори мозочка за умов профілактичного застосування піоглітазону.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати демонструють чітку фазність структурних змін кори мозочка за умов ЦІН. На 14-у добу реєстрували помірні морфометричні відхилення, які досягали максимальної вираженості на 28-у добу, що відповідало фазі пікового токсичного навантаження. У подальші терміни (60–120-та

доба) відзначали часткове відновлення товщини шарів кори та щільності клітин Пуркіньє, однак більшість показників залишалася нижчою за контрольні значення. Подібна часово залежна динаміка ушкодження описана в експериментальних моделях нейротоксичності при застосуванні платинових цитостатиків [9, 10].

Зменшення товщини молекулярного та зернистого шарів, редукція площі перикаріонів і ядер клітин Пуркіньє, а також зниження їхньої щільності узгоджуються з сучасними уявленнями про провідну роль оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції в патогенезі ЦІН [16, 21]. Активація вільнорадикальних механізмів, виснаження антиоксидантних систем і порушення енергетичного метаболізму призводять до ініціації апоптотичних каскадів і прогресування нейродегенеративних змін [19]. Подібні морфологічні прояви нейронального ушкодження, включно з редукцією BDNF та розвитком апоптозу, описані в гіпокампі та інших структурах головного мозку [6, 18, 25]. Хоча більшість досліджень акцентує увагу на когнітивних розладах [2, 24, 27], отримані нами дані свідчать, що мозочок також є чутливою мішенню системної цитотоксичної дії.

Виявлена кореляція між морфометричними змінами та функціональними порушеннями підтверджує структурно-функціональний характер ушкодження. Максимальне зниження рухової активності та координації у тестах Open Field і Rotarod на 28-у добу відповідало найвираженішим морфометричним відхиленням клітин Пуркіньє. Подібна взаємозалежність між гістологічними змінами та поведінковими показниками описана у моделях хіміотерапевтичної нейротоксичності [10, 23], що підкреслює функціональну значущість збереження шарової організації кори мозочка.

Профілактичне введення піоглітазону супроводжувалося меншою редукцією товщини шарів кори, збереженням щільності клітин Пуркіньє та їх морфометричних параметрів на всіх термінах спостереження. У віддалені періоди більшість показників у цій групі демонструвала більш виражену тенденцію до відновлення порівняно з групою цисплатину. Ймовірним механізмом такого ефекту є активація PPAR γ -залежних сигнальних шляхів із пригніченням нейрозапалення та оксидативного ушкодження [17, 26], а також гальмуванням мітохондріально-опосередкованого апоптозу [28].

Важливо, що піоглітазон у ряді досліджень проявляє і протипухлинну активність або потенціює ефект цисплатину [5], що має принципове значення для клінічної доцільності його застосування як нейропротектора. У представленій моделі акцент зроблено на морфологічному та функціональному аспектах нейропротекції, однак отримані дані узгоджуються з літературними відомостями про

здатність PPAR γ -агоністів обмежувати інтенсивність нейродегенеративних процесів у центральній нервовій системі [4, 26].

Таким чином, отримані дані щодо збереження морфометричних параметрів клітин Пуркіньє за умов профілактичного введення піоглітазону вписуються у сучасну концепцію нейропротекції, що ґрунтується на пригніченні запальних і оксидативних механізмів ушкодження [1, 11, 17].

Обмеження дослідження та перспективи подальших досліджень

Дослідження виконане на експериментальній моделі, яка не повністю відтворює клінічну багатфакторність хіміотерапевтично індукованої нейротоксичності у людини. Оцінка структурних змін ґрунтувалася переважно на світлооптичному та морфометричному аналізі, що не дозволяє повною мірою охарактеризувати молекулярні механізми гліальної активації, синаптичного ремоделювання та апоптотичних процесів.

Отримані результати розглядаються як один із етапів комплексного експериментального дослідження нейротоксичних ефектів цисплатину. У межах продовження даного експериментального циклу передбачено поглиблену імуногістохімічну верифікацію нейрональних і гліальних компонентів, аналіз маркерів оксидативного стресу та апоптозу, а також електронномікроскопічне дослідження субклітинних змін кори мозочка. Це дозволить деталізувати патогенетичні механізми ураження та уточнити морфо-функціональні кореляції.

ВИСНОВКИ

1. Цисплатин-індукована нейротоксичність характеризується часово залежними морфологічними та морфометричними змінами кори мозочка, що проявляються зменшенням товщини її шарів, зниженням щільності клітин Пуркіньє та редукцією їх морфометричних параметрів. Максимальна вираженість ушкодження припадає на 28-у добу експерименту.

2. У віддалені терміни спостереження відзначається часткова стабілізація структурної організації кори мозочка, проте морфометричні показники залишаються нижчими за контрольні значення. Структурні зміни супроводжуються зниженням рухової активності та порушенням координації рухів.

3. Профілактичне введення піоглітазону зменшує глибину структурного ушкодження кори мозочка, сприяє збереженню морфометричних параметрів клітин Пуркіньє та забезпечує більш повне відновлення показників у віддалені терміни спостереження.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Відсутній.

ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження виконано в межах фундаментальної національного медичного університету (державно-науково-дослідної роботи Івано-Франківського ний реєстраційний номер 0125U004275).

REFERENCES

- [1] Aboelnour A, Abdallah DM, El-Kashef DH, Abdelrahman AM, El-Sayed EM, Mohamed AF, et al. Amelioration of cisplatin-induced neurodegenerative changes in rats by 6-bromoindirubin-3'-oxime: role of GSK-3 β and oxidative stress. *Tissue Cell*. 2024;90:102393. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102393>.
- [2] Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 20;30(30):3675-86. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.0116>.
- [3] Aldubayan MA. Avenanthramide C mitigates cisplatin-induced hippocampal neurotoxicity and cognitive impairment in rats via suppression of neuroinflammation and neuronal apoptosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16:1706224. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1706224>.
- [4] Alhowail A, Alsikhan R, Alsaud M, Aldubayan M, Rabbani SI. Protective Effects of Pioglitazone on Cognitive Impairment and the Underlying Mechanisms: A Review of Literature. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Aug 31;16:2919-31. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S367229>.
- [5] Alqahtani QH, Alkharashi LA, Alajami H, Alkharashi I, Alkharashi L, Alhinti SN. Pioglitazone enhances cisplatin's impact on triple-negative breast cancer: Role of PPAR γ in cell apoptosis. *Saudi Pharm J*. 2024 May;32(5):102059. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.102059>.
- [6] Altunkaya M, Ateş MB, Bulut A, Abuşoğlu G, Öztürk B, et al. Cisplatin-induced toxicity in the hippocampus: a dose-dependent mechanism of damage. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2025;26(1):215. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-01050-7>.
- [7] Attia A, Elsharkawy A, Ahmed AM, Shalaby AA, Abdelrahman AM, El-Sheakh AR, et al. Neuroprotective effect of vitamin E against cisplatin-induced neurotoxicity in rats: behavioral and biochemical evidence. *Bull Natl Res Cent*. 2021;45:134. <https://doi.org/10.1186/s41936-021-00220-3>.
- [8] Bilgiç S, Aktaş İ, Yahyazadeh A. Protection of lutein against the neurotoxicity of cisplatin in the rat brain. *Tissue Cell*. 2024;91:102609. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102609>.
- [9] Carozzi VA, Chiorazzi A, Canta A, Oggioni N, Gilardini A, Rodriguez-Menendez V, et al. Effect of chronic combined administration of cisplatin and paclitaxel in a rat model of neurotoxicity. *European Journal of Cancer*. 2009;45(4):656-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.038>.
- [10] Currie GL, Angel-Scott HN, Colvin LA, Cramond F, Hair K, Khandoker L, et al. Animal models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Biol*. 2019;17(5):e3000243. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000243>.
- [11] Çiçek B, Yıldırım E, Kılınç E, Korkmaz E, Kılıç S, Uğur M, et al. Tangeretin alleviates cisplatin-induced neurotoxicity by modulating oxidative stress and neuroinflammation. *J Cell Mol Med*. 2024;28:e18565. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18565>.
- [12] Dunham NW, Miya TS. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc*. 1957;46(3):208-9. <https://doi.org/10.1002/jps.3030460322>.
- [13] Hall CS. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *J Comp Psychol*. 1934;18(3):385-403. <https://doi.org/10.1037/h0071444>.
- [14] Hussein S, Kamel GAM. Pioglitazone ameliorates cisplatin-induced testicular toxicity by attenuating oxidative stress and inflammation via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *J Trace Elem Med Biol*. 2023 Dec;80:127287. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127287>.
- [15] Kandeil MA, El-Demerdash E, Abdelwahab SI, Ali FE, Abd El-Motaal AM, Abd El-Rahman SS, et al. Thymoquinone and geraniol protect against cisplatin-induced neurotoxicity in rats: role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Heliyon*. 2020;6:e04708. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04708>.
- [16] Katanić Stanković JS, Stojanović NM, Mihailović V, Radojević I, Kocić G, Cvetković T, et al. Oxidative damage as a fundament of systemic toxicities induced by cisplatin. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14574. <https://doi.org/10.3390/ijms241914574>.
- [17] Khasabova IA, Khasabov SG, Olson JK, Uhelski ML, Kim AH, Albino-Ramírez AM. Pioglitazone, a PPAR γ agonist, reduces cisplatin-evoked neuropathic pain by protecting against oxidative stress. *Pain*. 2019;160(3):688-701. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001448>.
- [18] Lomeli N, Pearre DC, Cruz M, Di K, Ricks-Oddie JL, Bota DA. Cisplatin induces BDNF downregulation in middle-aged female rat model while BDNF enhancement attenuates cisplatin neurotoxicity. *Exp Neurol*. 2024 May;375:114717. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114717>.

- [19] Mapuskar KA, Pulliam CF, Zepeda-Orozco D, Griffin BR, Furqan M, Spitz DR, Allen BG. Redox Regulation of Nrf2 in Cisplatin-Induced Kidney Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(9):1728. <https://doi.org/10.3390/antiox12091728>.
- [20] Milutinović B, Marković M, Pavlović V, Trifunović S, Stanković V, Zarić M, et al. Small extracellular vesicles in cisplatin-induced peripheral neuropathy: mechanistic insights and translational potential. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11862. <https://doi.org/10.3390/ijms241411862>.
- [21] Mirzaei S, Rezaei N, Mahabadi JA, Khatami F, Zarrabi A, Hushmandi K, et al. Nrf2 signaling pathway in cisplatin chemotherapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res*. 2021;171:105575. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105575>.
- [22] Mostafa F, Abdel-Rahman MA, El-Sayed EM, Eissa LA, Abdallah DM, Mohamed AF, et al. Captopril attenuates cisplatin-induced neurotoxicity in rats via anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2025. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06706-6>.
- [23] Park SH, Kim YJ, Lee JH, Kim HJ, Kang S, Lee S, et al. Exercise alleviates cisplatin-induced toxicity in hippocampal neurons and improves cognitive function. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2024;28(2):145–56. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2024.28.2.145>.
- [24] Sekeres MJ, El Kebir D, Gelinas JN, Rouleau J, Laird J, Bagloli CJ, et al. Chemotherapy-related cognitive impairment: current concepts and future directions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12697. <https://doi.org/10.3390/ijms222312697>.
- [25] Sewelam NA, Abdel-Rahman MA, ElHawary SS, El-Sayed NM, Abdallah IZ, El-Sayed EM, et al. Tempol mitigates cisplatin-induced brain injury: biochemical and histopathological evidence. *Transl Res Anat*. 2024;34:100298. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2024.100298>.
- [26] Zamanian MY, Shafiee S, Zare S, Esmaeili MH, Khajehnasiri N, Gorji A, et al. Neuroprotective effects of pioglitazone in traumatic brain injury: a review. *J Toxicol*. 2022;2022:9860855. <https://doi.org/10.1155/2022/9860855>.
- [27] Zhang H, Wang Z, Xie Y, Liu H, Zhang J, Ma J, et al. Pathogenesis, assessments, and management of chemotherapy-related cognitive impairment. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3942439. <https://doi.org/10.1155/2020/3942439>.
- [28] Zhang J, Zou Y, Cheng-Jing Y, Xiang-Heng L, Wang XP, Yu XJ, Li GS, Wang J. Pioglitazone alleviates cisplatin nephrotoxicity by suppressing mitochondria-mediated apoptosis via SIRT1/p53 signalling. *J Cell Mol Med*. 2020 Oct;24(20):11718–28. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15782>.

H.B. Kulynych

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
<http://orcid.org/0000-0002-0233-2282>

I.P. Klishch

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
<http://orcid.org/0000-0001-6616-1980>

Morphological and morphometric changes in the cerebellar cortex of rats with cisplatin-induced neurotoxicity and prophylactic administration of pioglitazone

Background. Cisplatin is one of the principal platinum-based cytostatics whose clinical efficacy in the treatment of solid tumors is accompanied by a high risk of neurotoxic complications. In addition to well-characterized peripheral neuropathy, increasing attention has been paid to structural alterations within the central nervous system, particularly the cerebellum, which plays a leading role in motor coordination and sensorimotor integration. The high metabolic demands of Purkinje cells and their functional dependence on the integrity of neuroglia-vascular complexes determine the increased vulnerability of this structure to cytotoxic injury.

Materials and Methods. The experiment was performed on 90 adult male white rats (30 animals in each group). Cisplatin was administered intraperitoneally at a dose of 2 mg/kg twice weekly for four weeks. Pioglitazone was given intragastrically at a dose of 20 mg/kg according to a prophylactic regimen. Morphological assessment was conducted on days 14, 28, 60, 90, and 120 using light microscopy and digital morphometric analysis. Functional status was evaluated using the Open Field and Rotarod tests.

Results. Cisplatin induced time-dependent disorganization of the cerebellar cortex, with maximal alterations observed on day 28. These changes were characterized by reduced thickness of cortical layers, decreased Purkinje cell density, and diminished morphometric parameters. During long-term observation periods (days 60-120), animals receiving cisplatin alone demonstrated partial recovery of cortical layer thickness and Purkinje cell density; however, morphometric indices remained lower than intact values. Prophylactic administration of pioglitazone was associated with reduced severity of structural alterations and better preservation of morphometric parameters, accompanied by improved functional outcomes.

Conclusions. The findings indicate that pioglitazone limits the extent of cisplatin-induced cerebellar cortical injury and promotes more complete restoration of morphometric parameters during long-term observation periods.

Keywords: Cisplatin-induced Neurotoxicity, Cerebellum, Purkinje Cells, Pioglitazone, PPAR γ Agonists, Oxidative Stress, Neuroinflammation, Morphometric Analysis, Behavioral Tests, Motor Impairments.

**І. В. Поладич***

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>

С. І. Савосько

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-5145-2195>

О. М. Грабовий

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-5705-9909>

Д. О. Говсєєв

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Морфологічні зміни плаценти за умов дефіциту вітаміну D₃ при експериментальній преєклампсії у щурів

Ціль: оцінити морфофункціональний стан плаценти щурів за умов дефіциту вітаміну D₃ при експериментальній преєклампсії.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на 36 самицях щурів лінії Wistar, яких поділено на три основні групи: контрольну, групу з дефіцитом вітаміну D та групу з корекцією дефіциту холекальциферолом. У кожній групі формували підгрупи: без додаткових втручань та з індукованою преєклампсією (L-NAME). На 16-ту добу гестації проводили забір плацент, які піддавали гістологічному, морфометричному та статистичному аналізу.

Результати. Гістологічне дослідження плацент тварин контрольної групи показало, що вони мали чітку гістоархітектуру з вираженою лабіринтною зоною. У щурів із дефіцитом вітаміну D₃ спостерігалось зменшення питомої площі синцитіотрофобласту (31,8 % проти 56,0 % у контролі, $p < 0,05$) та цитотрофобласту, а також збільшення площі материнських лакун (33,4 % проти 23,4 %, $p < 0,05$). За умов дефіциту вітаміну D₃ при експериментальній преєклампсії зміни були ще більш вираженими: відзначалося виразне розширення та кровонаповнення лакун, локальна деструкція трофобластичного шару й неоднорідність архітектури лабіринтної зони. Корекція дефіциту вітаміну D₃ частково відновлювала структуру плаценти: нормалізувалася площа цитотрофобластів, материнських лакун, однак частка синцитіотрофобластів залишалася достовірно меншою ніж у контролі.

Висновки. Дефіцит вітаміну D₃ порушує морфофункціональну організацію плаценти, спричиняючи зменшення кількості клітинних компонентів у плодовій частині та компенсаторне розширення материнських лакун. Дефіцит вітаміну D₃ поглиблює патологічні зміни обумовлені преєклампсією, що підтверджує синергічний негативний вплив цих чинників. Корекція холекальциферолом чинить протекторний ефект, частково нормалізуючи плацентарну архітектуру, що вказує на перспективність використання вітаміну D₃ у профілактиці та терапії гестаційних ускладнень.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D₃, плацента, вагітність, преєклампсія.

Актуальність. Преєклампсія (ПЕ) належить до найскладніших та найнебезпечніших ускладнень вагітності, яке становить серйозну медико-соціальну проблему у всьому світі. Це мультисистемне

захворювання, що характеризується артеріальною гіпертензією, протеїнурією та поліорганными порушеннями з боку серцево-судинної та імунної систем, нирок, печінки. За даними епідеміологічних

Suggested Citation:

Poladych IV, Savosko SI, Grabovyi OM, Govsieiev DO. Morphological changes in the placenta under conditions of vitamin D₃ deficiency in experimental preeclampsia in rats. Med Sci Ukr. 2026;22(1):95–101. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.11>

*Corresponding author (iren.poladich@gmail.com)



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

досліджень, поширеність ПЕ коливається у межах 2-8 % усіх вагітностей, а у країнах з обмеженим доступом до медичної допомоги цей показник може перевищувати 10 % [1]. Внесок ПЕ у материнську смертність сягає 15-20 %, а перинатальні ускладнення включають затримку росту плода, передчасні пологи, гіпоксично-ішемічні ураження новонароджених і підвищений рівень перинатальної смертності [2].

Ключовим патогенетичним механізмом ПЕ є плацентарна дисфункція. У нормі в процесі вагітності відбувається інвазія трофобласту та глибоке ремоделювання спіральних артерій матки, що забезпечує адекватний матково-плацентарний кровотік. При ПЕ інвазія є неповною, артерії зберігають здатність до вазоконстрикції, формується гіпоперфузія плаценти, ішемія та оксидативний стрес, що в подальшому спричиняє системну ендотеліальну дисфункцію [3]. Морфологічні дослідження свідчать про наявність у плаценті таких змін, як інфаркти, фібриноїдний некроз, зменшення щільності капілярів у ворсинах, відкладання фібрину та вогнища фіброзу [4].

Увагу дослідників привертає роль дефіциту вітаміну D у розвитку ПЕ [5]. Вітамін D₃ традиційно відомий як регулятор кальцій-фосфорного обміну, нині розглядається як плейотропний гормон із широким спектром функцій. Виявлено рецептори вітаміну D (VDR) у трофобласті, ендотеліальних клітинах і плацентарних макрофагах, що підтверджує його прямий вплив на розвиток плаценти [6]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик розвитку ПЕ у 1,5-2 рази, тоді як його адекватний рівень зменшує ймовірність гестаційної гіпертензії та ПЕ [7].

Морфологічні дослідження виявляють, що за умов дефіциту вітаміну D у плаценті зменшується товщина ворсин хоріона, щільність капілярної мережі, порушується ангиогенез, зростає частка ділянок фіброзу та підвищуються маркери оксидативного стресу [8]. У роботах Murthi P. та співавт. показано зниження експресії VDR і ангиогенних факторів у плаценті жінок із ПЕ, тоді як у моделях на тваринах введення активної форми вітаміну D зменшувало морфологічні пошкодження та покращувало розвиток плодів [9].

Разом з тим, результати досліджень залишаються суперечливими. У роботі Ali A. та співавт. (2021) дефіцит вітаміну D у щурів не супроводжувався вираженим підвищенням артеріального тиску чи значними морфологічними змінами плаценти [10], тоді як Bakrania B.A. (2022) та інші автори продемонстрували виражений позитивний ефект активної форми вітаміну D на плаценту при експериментальній ПЕ [11, 12]. У нещодавньому морфологічному дослідженні підтвердили, що дефіцит вітаміну D поєднується з вираженими змінами ворсин хоріона, підвищенням апоптозу та оксидативним пошкодженням [13-15].

Використання експериментальних моделей ПЕ, зокрема із застосуванням інгібіторів синтезу оксиду азоту (L-NAME) дозволяє відтворити основні клініко-патологічні прояви захворювання – артеріальну гіпертензію, протеїнурію, ендотеліальну дисфункцію та плацентарні зміни [16-17]. Поєднання цих моделей із дефіцитом вітаміну D створює унікальні умови для вивчення морфофункціональних особливостей плаценти та уточнення ролі мікронутрієнтів у патогенезі ПЕ.

Таким чином, дефіцит вітаміну D може виступати модифікуючим фактором ризику прееклампсії, однак дані щодо плацентарних змін за такої комбінації залишаються обмеженими. Це зумовлює необхідність подальших експериментальних досліджень.

Ціль: оцінити морфофункціональний стан плаценти самиць щурів за умов дефіциту вітаміну D₃ при експериментальній прееклампсії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження було проведено у 2024 році на базі відділу коензимів і вітамінів Інституту біохімії імені О. В. Палладіна НАН України. У роботі використали 36 самиць щурів лінії Wistar, віком 8-10 тижнів, середньою масою $174,0 \pm 12,0$ г. Тварини утримувалися у виварії зі стабільним мікрокліматом, мали вільний доступ до харчування та води.

Усі маніпуляції проводили відповідно до міжнародних стандартів гуманного поводження з лабораторними тваринами (EU Directive 2010/63/EU; European Convention, Strasbourg, 1986). Протокол було схвалено етичним комітетом Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (№ 193 від 24.03.2023).

З метою з'ясування ролі вітаміну D у формуванні гестаційних ускладнень тварин було поділено на три групи: I контроль (n = 10) отримувала стандартний раціон, що покривав фізіологічну потребу у вітаміні D; II група з дефіцитом вітаміну D (n = 12), які протягом 60 днів до спаровування утримувалися на спеціальній рахітогенній дієті, яка не містила вітаміну D, моделюючи гіповітаміноз; III група (n = 13), після 60 днів дефіциту отримувала холекальциферол у вигляді олійного розчину (1000 МО/кг маси; Sigma, США). Введення препарату здійснювали перорально, за допомогою шлункового зонду, у дозі 0,2 мл, розведеної у соняшникової олії, на фоні стандартного раціону. Суплементачію розпочинали за два тижні до запліднення.

У кожній із трьох груп формували дві підгрупи: А – без додаткових втручань та В – з індукцією прееклампсії за допомогою неспецифічного інгібітора NO-синтази, L-NAME (N ω -нітро-L-аргініну метилового естеру). У підсумку отримано шість підгруп: IA (n = 5), IB (n = 5), IIA (n = 6), IIB (n = 6), IIIA (n = 7) та IIIB (n = 6).

L-NAME призначали з 5-го по 15-й день вагітності (GD5-GD15), що відповідає періоду імплантації та ремоделювання спіральних артерій. Схема включала болюсні підшкірні ін'єкції у дозі 100 мг/кг на GD5 та GD7, а також безперервне введення препарату з питною водою (40 мг/кг/добу) протягом GD5-GD15. Розчини готували щоденно у непрозорому посуді для запобігання фотодеградації, з урахуванням добового споживання води та маси тіла, що забезпечувало контрольоване надходження препарату.

Вимірювання артеріального тиску проводили за допомогою приладу CODA® Monitor (Kent Scientific, США) – неінвазивної системи із хвостовою манжетою, що працює на основі методу реєстрації об'єму тиску (VPR, Volume Pressure Recording). Вимірювання проводили двічі: на 1-й день вагітності (GD1) – як базовий показник, та на 15-й день вагітності (GD15) – після 10 днів введення L-NAME. Під час процедури щурів розміщували у фіксаторах на термостатичній платформі з температурою 37-38 °C для забезпечення стабільного кровотоку. Система фіксувала 3-5 послідовних показів протягом 5-7 хвилин для мінімізації варіабельності результатів. Результати вимірювань артеріального тиску показали збільшення систолічного та діастолічного тиску на 16 добу вагітності і введення L-NAME проти інтактної групи (163,8 ± 2,76 мм рт.ст. vs 110,2 ± 4,56 мм рт.ст. і 105,2 ± 3,57 мм рт.ст. vs 69,6 ± 4,01 мм рт.ст.) [18].

Визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу (General 25-Hydroxyvitamin D₃ ELISA kit, AssayGenie, Ірландія). Обробку даних здійснювали у програмі GainData®, що підтвердило розвиток дефіцитного стану. Запліднення проводили шляхом спільного утримання самок із фертильними самцями у співвідношенні 1:2. Наступного дня після контакту відбирали вагінальні мазки, наявність сперматозоїдів у яких вважали ознакою настання першого дня вагітності (GD1) [19].

На 16-й день гестації тварин виводили з експерименту для морфологічного дослідження плаценти. Матеріал фіксували у 10 % нейтральному формаліні, заливали у парафін, готували серійні зрізи та фарбували гематоксиліном і еозином. Це дозволяло оцінити структурну організацію плаценти, ступінь васкуляризації та морфологічні зміни, пов'язані з дефіцитом вітаміну D та/або моделлю прееклампсії.

Статистичну обробку результатів виконували у програмі StatPlus 7.0 (AnalystSoft Inc., США).

Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. Для аналізу міжгрупових відмінностей застосовували односторонній дисперсійний аналіз (ANOVA) із поправкою Бонферроні. Результати подавали у вигляді $M \pm SD$. Рівень значущості приймали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті гістологічного дослідження плацент, отриманих на 16-ту добу гестації, виявлені виражені відмінності між інтактними тваринами та групами з дефіцитом вітаміну D і прееклампсією. У контрольних самиць структура плаценти була чітко організованою: спостерігалось розмежування між лабіринтною та спонгіотрофобластичною зонами у плодовій частині та децидуальним шаром з метріальними залозами у материнській. Лабіринтна зона, що займала найбільшу площу, складалася з численних ворсин, які містили фетальні капіляри, цитотрофобласти з великими ядрами та синцитіотрофобласти з меншими ядрами, оточені материнськими кров'яними лакунами.

У щурів з дефіцитом вітаміну D було виявлено суттєве порушення цитоархітектоніки плаценти. Питомі площі фетальної частини плаценти, яка сформована синцитіотрофобластами та цитотрофобластами, була достовірно зменшена через значне збільшення обсягу материнських лакун ($p < 0,05$). Суплементція вітаміну D позначилася на частковому відновленні: зменшенні кровонаповненні материнських лакун і збільшенні кількості цитотрофобластів ($p < 0,05$).

В умовах експериментальної прееклампсії, індукованої на фоні дефіциту вітаміну D, зміни виявилися ще більш вираженими: площа материнських лакун на тлі введення L-NAME залишалася достовірно збільшеною, а ознаки відновлення при застосуванні D відмічено тільки на показнику питомої щільності цитотрофобласту ($p < 0,05$). Розширення та кровонаповнення материнських лакун набувало значного характеру, місцями вони займали майже всю площу мікропрепаратів. У деяких ділянках на межі децидуальної оболонки та лабіринтної зони виявлялися лише поодинокі острівці із гігантських трофобластів оточені кров'яною масою, тоді як у контролі та при ізольованому дефіциті вітаміну D трофобласт формував відносно щільний шар. Це свідчить про значне посилення порушень плацентації при поєднанні дефіциту вітаміну D з прееклампсією. Цим можна пояснити абсолютну летальність у групі ІІВ.

Таблиця 1. Морфометричні показники лабіринтної зони плаценти

Група		Питомі площі материнських лакун, %	Питомі площі синцитіотрофобласта, %	Питомі площі ядер цитотрофобластів, %
ІА	Група контроль	23,3 ± 1,69	56,0 ± 3,53	4,83 ± 0,52
ІВ	Група контроль + L-NAME	21,5 ± 3,08	34,0 ± 9,20*	5,54 ± 1,94

Таблиця 1. Продовження

Група		Питома площа материнських лакун, %	Питома площа синцитіотрофобласта, %	Питома площа ядер цитотрофобластів, %
IIA	Дефіцит D ₃	33,4 ± 4,88*	31,8 ± 6,5*	3,34 ± 0,10*
IIB	Дефіцит D ₃ + L-NAME	NA	NA	NA
IIIA	Дефіцит D ₃ + D ₃	19,9 ± 2,21**	48,0 ± 2,03*	4,75 ± 0,35
IIIB	Дефіцит D ₃ + L-NAME + D ₃	32,2 ± 3,79*,#	36,3 ± 6,8*#	4,66 ± 1,31

Примітки: NA – не досліджено через 100 % летальність; * – $p < 0,05$ щодо групи IA; ** – $p < 0,05$ щодо IIA; # – $p < 0,05$ щодо IIIA

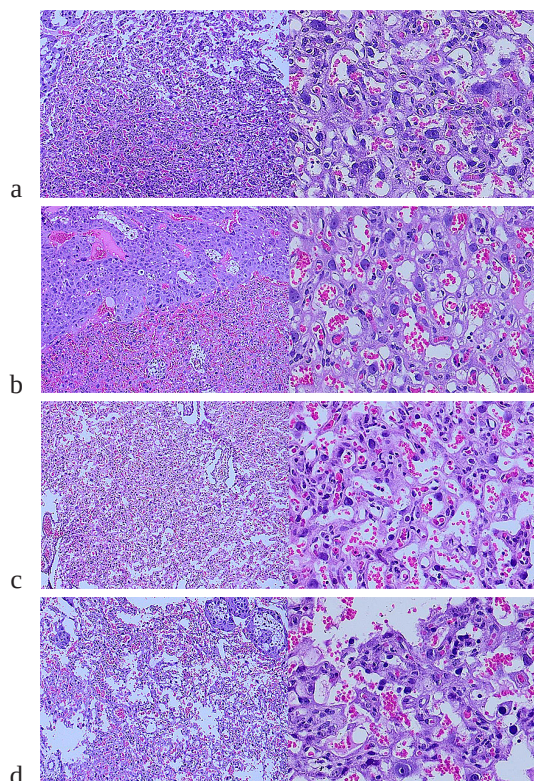


Рисунок 1. Гістологічні зміни плаценти на тлі моделювання дефіциту вітаміну D₃ та преєклампсії: а – IA; б – IB; с – IIA; д – IIIB. На тлі моделювання преєклампсії різко розширені материнські лакуни, за умов поєднання з дефіцитом вітаміну D₃ неоднорідність архітекτονіки лабіринтної зони плаценти збільшилася. Гематоксилін-еозин, ліве фото об. 10, ок. 10, праве фото об. 40, ок. 10

Таким чином, отримані результати переконливо демонструють, що дефіцит вітаміну D чинить системний негативний вплив на морфогенез плаценти, насамперед через порушення трофобластичної диференціації, ангиогенезу та стану мікроциркуляторного русла. Зменшення кількості клітинних компонентів у плодовій частині плаценти, витончення строми ворсин і редукція капілярної мережі, які ми спостерігали, повністю узгоджуються з даними морфологічних та експериментальних досліджень. У роботах El Sawy M. та співавт. (2023) показано, що гестаційний дефіцит вітаміну D призводить до зниження товщини ворсин хоріона, збільшення частки фіброзу, порушення

ультраструктури синцитіотрофобласту та активації оксидативного стресу, що свідчить про раннє виснаження компенсаторних механізмів плаценти [20].

Компенсаторне розширення материнських лакун, зафіксоване у нашому дослідженні, розглядається як відповідь на внутрішньо-ворсинну гіперперфузію та погіршення гемодинаміки. За даними Raia-Barjat T. (2021) та співавт., жінки з дефіцитом 25(OH)D мають змінену плацентарну архітекτονіку з дилатацією міжворсинчастого простору та зниженням щільності фето-плацентарних капілярів, що призводить до плацентарної недостатності та ускладнень вагітності [21].

Особливу увагу привертають результати щодо поєднання дефіциту вітаміну D та преєклампсії, оскільки саме така комбінація асоціювалася в нашому дослідженні з найбільш вираженими структурними змінами. Локальна деструкція трофобластичного шару, вогнищеві ділянки некрозу, виражений фібриніод та різке зниження кількості функціональних синцитіальних вузлів свідчать про глибоку дезорганізацію плацентарної тканини. Це узгоджується з роботами Cao Y. та співавт. (2021), які показали зниження експресії VDR та підвищення COX-2 у плацентах при ПЕ, що вказує на активацію запального шляху NF-κB і ушкодження трофобласту [22].

Введення активної форми вітаміну D₃ у тваринних моделях ПЕ продемонструвало здатність частково відновлювати структуру ворсин, зменшувати запально-оксидативне ушкодження та нормалізувати ангиогенез за рахунок пригнічення TLR4/NF-κB-сигналіну [23, 24]. Це принципово важливо для інтерпретації наших результатів, де корекція D-дефіциту супроводжувалася зменшенням ступеня морфологічних порушень.

Разом із тим, літературні дані не є однозначними. Наприклад, Ali A. та співавт. (2021) не виявили суттєвих морфологічних змін плаценти у щурів із прегестаційним дефіцитом вітаміну D та відсутність типового гіпертензивного фенотипу [10]. Це свідчить про складну залежність між видом тварин, механізмом індукції патології та рівнем D-дефіциту. Проте більшість сучасних морфологічних і молекулярних досліджень підтверджує ключову роль 25(OH)D у підтриманні клітинної цілісності трофобласту, стимуляції плацентарного ангиогенезу та регуляції імунного мікрооточення плаценти.

Таким чином, сукупність отриманих нами результатів і даних літератури дозволяє зробити висновок, що материнський дефіцит вітаміну D₃ є не лише метаболічним, а й морфогенетичним стресором для плаценти. Він призводить до раннього порушення структурно-функціональної організації ворсин, що робить плаценту більш вразливою до додаткових патогенних впливів, таких як прееклампсія. Корекція дефіциту вітаміну D у вагітних має потенціал зменшувати ступінь плацентарного ушкодження завдяки протизапальним, ангіопротекторним та антиоксидантним властивостям активних метаболітів вітаміну D, що підтверджує доцільність його профілактичного й терапевтичного застосування.

ВИСНОВКИ

1. Дефіцит вітаміну D у самиць щурів призводить до виражених морфологічних змін плаценти, які проявляються зменшенням питомої площі синцитіотрофобластів і цитотрофобластів та компенсаторним розширенням материнських кров'яних лакун.
2. В умовах експериментальної прееклампсії на тлі дефіциту вітаміну D морфологічні порушення плаценти поглиблюються, що супроводжується деструкцією трофобластичного шару та посиленням гіпоксично-ішемічних змін.

3. Корекція дефіциту вітаміну D частково відновлює морфофункціональну організацію плаценти, знижуючи вираженість патологічних змін, що підтверджує його потенційний протекторний вплив у профілактиці плацентарної дисфункції.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Подальші дослідження мають бути спрямовані на з'ясування молекулярних механізмів впливу вітаміну D на диференціацію трофобластів і ангіогенез у плаценті, зокрема з використанням імуногістохімічних та молекулярно-біологічних методів.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

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

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок в умовах швидких медико-соціальних змін», номер державної реєстрації – 0123U100920.

REFERENCES

- [1] Gyselaers W. Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events. *Journal of clinical medicine*. 2020; 9(7), 2245. DOI: 10.3390/jcm9072245.
- [2] Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*. 2024; 94, 102480. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102480.
- [3] Ives CW., Sinkey R, Rajapreyar, I, Tita A.T.N., Oparil, S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(14), 1690–1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
- [4] Kukor Z. Nutrigenetic Investigations in Preeclampsia. *Nutrients*; 2024. 16(19), 3248. DOI: 10.3390/nu16193248.
- [5] Palacios C, Kostiuk LL, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024; 7(7):CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub5.
- [6] Ali S, Hum, Z, Yasmin H, Hussain S. Vitamin-D deficiency as a potential indicator of defective placentation in preeclampsia. *Pakistan journal of medical sciences*. 2024; 40(11), 2619–2625. DOI: 10.12669/pjms.40.11.9825.
- [7] AlSubai A. Baqai M., Agha H, Shankarlal N, Javaid SS, Jesrani EK, et al. Vitamin D and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE open medicine*, 2023. 11, 20503121231212093. DOI: 10.1177/20503121231212093.
- [8] Dahma G, Neamtu R, Nitu R, Gluhovschi A, Bratosin F, Grigoras ML, Silaghi C, Citu C, et al. The Influence of Maternal Vitamin D Supplementation in Pregnancies Associated with Preeclampsia: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2022; 14(15), 3008. DOI: 10.3390/nu14153008.
- [9] Murthi P, Yong HEJ, Nguyen TPH, Ellery S, Singh H, Rahman R, et al. Role of the placental vitamin D receptor in modulating feto-placental growth in fetal growth restriction and preeclampsia-affected pregnancies. *Front Physiol*. 2016;7:43. DOI:10.3389/fphys.2016.00043.
- [10] Ali A, Alexande, S, Ko P, Cuffe JSM, Whitehouse AJO, McGrath JJ, Eyles D. Developmental Vitamin D Deficiency in Pregnant Rats Does Not Induce Preeclampsia. *Nutrients*. 2021; 13(12), 4254. DOI:10.3390/nu13124254.
- [11] Bakrania BA, George EM, Granger JP. Animal models of preeclampsia: investigating pathophysiology and therapeutic targets. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022; 226(2S), S973–S987. DOI:10.1016/j.ajog.2020.10.025.

- [12] Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2020; 25(5), 101123. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101123.
- [13] Walker KC, Thorsteinsdotti, F, Christesen HT, Hjortda, VE, Heitmann BL, Specht IO, Händel MN. Vitamin D supplementation and vitamin D status during pregnancy and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023; 15(9), 21-25. DOI: 10.3390/nu15092125.
- [14] Wen J, Hong Q, Wang X, Zhu L, Wu T, Xu P, Guo X. The effect of maternal vitamin D deficiency during pregnancy on body fat and adipogenesis in rat offspring. *Scientific Reports*. 2018; 8(1), 365. DOI:10.1038/s41598-017-18770-4.
- [15] Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020; 201:105669. DOI:10.1016/j.jsbmb.2020.105669.
- [16] Hao H, Li F, Wang F, Ran J, Chen Y, Yang L, Ma H, Wang J, Yang H. Protective effect of metformin on the NG-nitro-l-arginine methyl ester (l-NAME)-induced rat models of preeclampsia. *Biochemical and biophysical research communications*. 2024; 739, 150996. DOI:10.1016/j.bbrc.2024.150996
- [17] Cunningham MW, Jr Amaral LM, Campbell NE, Cornelius DC., Ibrahim T, Vaka VR., LaMarca B. Investigation of interleukin-2-mediated changes in blood pressure, fetal growth restriction, and innate immune activation in normal pregnant rats and in a preclinical rat model of preeclampsia. *Biology of sex differences*. 2021; 12(1), 4. DOI:10.1186/s13293-020-00345-0.
- [18] Poladych I V, Shymanskyi I O, Veliky M M, Govsieiev D O. Experimental preeclampsia development depends on vitamin D₃ status in female Wistar rats. *Ukr Biochem J*. 2025;97(4):34-42. DOI:10.15407/ubj97.04.034.
- [19] Lisakovska O, Shymanskyi I, Labudzynskyi D, Mazanova A, Veliky M. Vitamin D auto-/paracrine system is involved in modulation of glucocorticoid-induced changes in angiogenesis/bone remodeling coupling. *Int J Endocrinol*. 2020; 2020:8237610. DOI: 10.1155/2020/8237610.
- [20] El Sawy M, Desouky A, Ramadan Y. Placental alterations of gravidas with vitamin D deficiency: A light and electron microscopic study. *Egypt J Histol*. 2023;46(4):1590–1602. DOI:10.21608/ejh.2023.341327.1590.
- [21] Raia-Barjat T, Sarkis C, Rancon F, et al. Vitamin D deficiency during late pregnancy mediates placenta-associated complications. *Sci Rep*. 2021;11:20708. DOI: 10.1038/s41598-021-00250-5.
- [22] Cao Y, Jia L, Wang W, et al. Vitamin D stimulates miR-26b-5p to inhibit placental COX-2 expression in preeclampsia. *Sci Rep*. 2021;11:11168. DOI:10.1038/s41598-021-90605-9.
- [23] Ma Y, Zhang Y, Wang Y, et al. 1,25(OH)₂D₃ alleviates LPS-induced preeclampsia-like rats via TLR4/NF-κB pathway and improves placental pathology. *Placenta*. 2022;130:34–41. DOI:10.1016/j.placenta.2022.10.012.
- [24] Zheng S, Li Y, Zhao L, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of early-onset preeclampsia: mechanisms and clinical implications. *Front Nutr*. 2025;12:1598691. DOI:10.3389/fnut.2025.1598691.

I.V. Poladych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>

S.I. Savosko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-5145-2195>

O.M. Grabovyi

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-5705-9909>

D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Morphological changes in the placenta under conditions of vitamin D₃ deficiency in experimental preeclampsia in rats

Aim: to assess the morphofunctional state of the placenta in rats under conditions of vitamin D₃ deficiency and experimental preeclampsia.

Materials and methods. The experiment was conducted on 36 female Wistar rats, divided into three main groups: a control group, a group with vitamin D deficiency, and a group with correction of vitamin D deficiency by cholecalciferol supplementation. Each group was further divided into subgroups: without additional intervention and with L-NAME-induced preeclampsia. On the 16th day of gestation, placentas were collected for histological, morphometric, and statistical analyses.

Results. Histological examination of placentas from the control group revealed a well-defined histoarchitecture with a distinct labyrinth zone. In rats with vitamin D₃ deficiency, a reduction in the relative area of the syncytiotrophoblast (31.8% vs. 56.0% in control, $p < 0.05$) and cytotrophoblast, along with an increase in the maternal lacunae area (33.4% vs. 23.4%, $p < 0.05$), was observed. Under conditions of vitamin D₃ deficiency combined with experimental preeclampsia, these changes were even more pronounced, with marked dilation and congestion of lacunae, local trophoblastic layer destruction, and heterogeneity of the labyrinth zone architecture. Correction of vitamin D₃ deficiency partially restored placental structure: the areas of cytotrophoblasts and maternal lacunae normalized, although the proportion of syncytiotrophoblasts remained significantly lower than in the control group.

Conclusions. Vitamin D₃ deficiency disrupts the morphofunctional organization of the placenta, causing a reduction in cellular components in the fetal part and compensatory dilation of maternal lacunae. Vitamin D₃ deficiency exacerbates the pathological changes induced by preeclampsia, confirming the synergistic negative effect of these factors. Cholecalciferol correction exerts a protective effect, partially restoring placental architecture, which indicates the therapeutic and preventive potential of vitamin D₃ in gestational complications.

Keywords: vitamin D₃ deficiency, placenta, pregnancy, preeclampsia.

**Н. П. Поліванова***

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна
<https://orcid.org/0009-0002-0727-5158>

І. В. Савицький

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

М. О. Остапець

ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-6900-5833>

Порушення гуморальної ланки імунітету при артеріальній гіпертензії, асоційованій із метаболічним синдромом (експериментальне дослідження)

Актуальність. Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності у пацієнтів із метаболічним синдромом, а артеріальна гіпертензія є одним із ключових факторів кардіоваскулярного ризику. Останні дослідження свідчать про важливу роль імунних механізмів, зокрема прозапальних реакцій і змін гуморальної ланки імунітету, у формуванні судинної дисфункції. Однак особливості імунних порушень при коморбідній патології залишаються недостатньо з'ясованими, що обумовлює актуальність даного дослідження.

Мета: Вивчити гуморальні імунні механізми та оцінити їх залученість у патогенез артеріальної гіпертензії, асоційованої з метаболічним синдромом.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 48 нелінійних щурах лінії Вістар та 108 щурах зі спонтанною гіпертензією (SHR) обох статей. Метаболічний синдром моделювали шляхом тривалого застосування фруктозної дієти. Спостереження проводили на 7-8 та 16-17 тижнях експерименту. У сироватці крові визначали рівень циркулюючих імунних комплексів, а також концентрацію імуноглобулінів класів IgA, IgG та IgM. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0».

Результати. У щурів лінії SHR уже на ранніх етапах експерименту виявлено достовірне підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів та зниження концентрацій імуноглобулінів порівняно з тваринами лінії Вістар. У динаміці експерименту спостерігалось подальше накопичення циркулюючих імунних комплексів і збереження тенденції до зниження IgA та IgG, тоді як рівень IgM залишався відносно стабільним. Індукований метаболічний синдром посилював зазначені зміни: у тварин із коморбідною патологією відзначали більш виражене підвищення циркулюючих імунних комплексів і зниження всіх основних класів імуноглобулінів.

Висновок. Артеріальна гіпертензія, особливо у поєднанні з метаболічним синдромом, супроводжується значними порушеннями гуморальної ланки імунітету, що проявляються підвищеним утворенням циркулюючих імунних комплексів і зниженням рівнів імуноглобулінів.

Ключові слова: коморбідна патологія, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, гуморальна ланка імунітету.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Серцево-судинна патологія на сьогодні є провідною причиною смертності у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС), а одним із найрозповсюдженіших та важливих факторів серцево-судинного ризику є

Suggested Citation:

Polyvanova NP, Savitskyi IV, Ostapets MO. Disorders of the humoral immune link in arterial hypertension associated with metabolic syndrome (experimental study). Med Sci Ukr. 2026;22(1):102–5. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.12>

*Corresponding author (prof_s.i.v@ukr.net)



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

артеріальна гіпертензія (АГ) [1]. АГ зустрічається у 30-45 % дорослих у загальній популяції. Частота захворюваності підвищується з віком, при цьому понад 60 % осіб віком старше 60-65 років мають підвищений артеріальний тиск чи отримують гіпотензивну терапію. За даними епідеміологічних досліджень вірогідність розвитку АГ у віці 20-40 років може досягти 90-95 % [1, 2].

МС характеризується збільшенням вісцерального жиру, зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну та гіперінсулінемією, які викликають порушення вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну та АГ [3]. Вивчення МС та АГ як окремих нозологічних станів уже дало значний обсяг знань, проте дедалі очевиднішим стає, що ці процеси мають спільні патогенетичні механізми, які, на сьогодні, залишаються недостатньо з'ясованими. Саме тому доцільним є комплексне вивчення патогенезу АГ у контексті МС.

Відомо, що клітинні фактори імунітету відіграють важливу роль у розвитку АГ. Т-лімфоцити та моноцити/макрофаги, накопичуючись в адвентиції судин, периваскулярному просторі, селезінці, а також у мозковій і корковій речовині нирок, здатні продукувати прозапальні цитокіни, які безпосередньо залучені в механізм АГ за рахунок впливу на функціонування судин і нирок. Особливу увагу останніми роками приділяють прозапальній активності периваскулярної жирової тканини, яка представлена адипоцитами, преадипоцитами, мезенхімальними стовбуровими клітинами, фібробластами та імунними клітинами, які здатні посилювати секрецію фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкінів, а також ендотеліну-1. Сукупна дія цих прозапальних медіаторів сприяє розвитку судинного фіброзу й підвищенню жорсткості судинної стінки, що розглядається як один із ключових механізмів прогресування АГ [4, 5].

Ціль: вивчити гуморальні імунні механізми та їх залученість в патогенез артеріальної гіпертензії, асоційованої з метаболічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилися на 48 нелінійних щурах лінії Вістар обох статей. Задля поставленої мети дослідження також було обрано 108 щурів зі спонтанною гіпертензією (лінії SHR) обох статей.

Концепція дослідження передбачала два часові етапи спостереження – на 7-8 та 16-17 тижні експерименту, при цьому вивчення показників проводилося у групах тварин різних ліній, а також за умов індукування МС [6]. Для індукції МС у лабораторних тварин застосовували фруктозну дієту, яка включала: заміщення частини стандартного корму щурів на корм, збагачений 10-20 % D-фруктозою та вільний доступ до питної води, у якій додавалася розчинена фруктоза у концентрації 10 % [6].

Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) виділяли за допомогою преципітації з поліетилєнглїколем 6000 (PEG) при кінцевій концентрації у 3,5 %. Визначення рівня ЦІК у сироватці крові кожної тварини (в розрахунку на 100 мкл) проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм [7]. Оцінку стану гуморальної ланки імунітету проводили за концентрацією імуноглобулінів класів IgA, IgM та IgG у сироватці крові з використанням біохімічного методу [7].

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 [8], а також згідно висновку комісії з біоетики ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини» (Україна).

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у тварин лінії SHR вже на 7-8 тижнів показники гуморальної ланки імунітету вірогідно відрізнялися від даних, одержаних у тварин лінії Вістар (табл. 1). Зокрема, рівень ЦІК зростав в 1,5 разів ($p < 0,05$), в той час як рівні Ig знижувалися – Ig A – в 1,4 рази ($p < 0,05$), Ig G – в 1,2 рази ($p < 0,05$), Ig M – в 1,2 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 1. Гуморальний імунітет у щурів лінії SHR та Вістар у різні періоди спостереження

Показники	7-8 тиждень		16-17 тиждень	
	Щури лінії Вістар (n = 12)	Щури лінії SHR (n = 12)	Щури лінії Вістар (n=12)	Щури лінії SHR (n=12)
ЦІК, ум.од./л	32,8 ± 2,0	48,1 ± 2,3*	50,6 ± 2,1**	56,8 ± 2,7**
Ig A, г/л	1,15 ± 0,03	0,83 ± 0,02*	2,35 ± 0,05**	1,95 ± 0,02**
Ig G, г/л	4,25 ± 0,09	3,72 ± 0,07*	5,81 ± 0,02**	3,56 ± 0,02**
Ig M, г/л	8,48 ± 0,08	7,25 ± 0,06*	9,12 ± 0,11	7,18 ± 0,04*

Таблиця 1. Продовження

Показники	7-8 тиждень		16-17 тиждень	
	Щури лінії Вістар (n = 12)	Щури лінії SHR (n = 12)	Щури лінії Вістар (n=12)	Щури лінії SHR (n=12)
<i>З індукованим метаболічним синдромом</i>				
ЦІК, ум.од./л	45,4 ± 2,1	50,3 ± 2,4	49,7 ± 2,3	61,4 ± 2,9 ^{*/**}
Ig A, г/л	0,95 ± 0,01	0,78 ± 0,02*	0,90 ± 0,03	0,70 ± 0,01*
Ig G, г/л	3,58 ± 0,02	2,89 ± 0,03*	3,45 ± 0,03	2,75 ± 0,02*
Ig M, г/л	7,65 ± 0,07	7,05 ± 0,03	7,48 ± 0,03	6,75 ± 0,02*

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників отриманих у тварин лінії Вістар у відповідний термін спостереження; ** – $p < 0,05$ порівняно з даними, одержаними на 7-8 тиждень у відповідній групі тварин

На 16-17 тиждень експерименту тенденція до змін рівня ЦІК та Ig зберігалася у тварин лінії SHR. Рівень ЦІК підвищувався в 1,1 рази відносно показників отриманих у тварин лінії Вістар у відповідний термін спостереження та в 1,2 разів ($p < 0,05$) порівняно з даними, одержаними на 7-8 тиждень.

Концентрація Ig A підвищувалася в 2,3 рази ($p < 0,05$) відносно 7-8 тижня спостереження, однак в 1,2 рази ($p < 0,05$) була нижчою за показник щурів без спонтанної АГ. Рівень Ig G дещо знижувався в 1,0 рази порівняно з даними у відповідній групі, отриманими на початку спостереження, однак був вірогідно нижчим за дані тварин лінії Вістар ($3,56 \pm 0,02$ г/л проти $5,81 \pm 0,02$ г/л). Ig M у тварин зі спонтанною АГ на 16-17 тиждень практично не відрізнявся від рівня на 7-8 тиждень.

У групах тварин з індукованим МС спостерігали наступні зміни: у тварин лінії Вістар рівень ЦІК на 16-17 тиждень підвищився в 1,1 рази порівняно з початком експерименту; концентрація Ig A, Ig G та Ig M також мали тенденцію до зниження, однак вірогідно різниці не встановлено. Щодо групи тварин з коморбідною патологією, то у даних щурів на 7-8 тиждень експерименту рівень ЦІК підвищувався в 1,1 рази порівняно з тваринами лінії Вістар, Ig A знижувався в 1,2 рази ($p < 0,05$), Ig G – в 1,2 рази ($p < 0,05$), Ig M – в 1,1 рази відповідно. На 16-17 тиждень у даній групі тварин концентрація ЦІК підвищувалася в 1,2 рази ($p < 0,05$) відносно даних, одержаних на 7-8 тиждень та в 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно щурів лінії Вістар у відповідний термін спостереження; рівень Ig A знижувалася в 1,1 рази та в 1,3 рази ($p < 0,05$), Ig G – в 1,0 раз та в 1,3 рази ($p < 0,05$), Ig M – в 1,1 рази та в 1,2 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Отже, узагальнюючи отримані дані, можна відзначити, що у щурів зі спонтанною АГ та при поєднанні АГ з МС відбуваються суттєвий дисбаланс у гуморальній ланці імунітету, що проявляються змінами рівнів ЦІК та основних класів імуноглобулінів. Для тварин лінії SHR характерним є прогресивне підвищення рівня ЦІК у динаміці експерименту при збереженні тенденції до зниження концентрації Ig G та відсутності значних змін Ig M. Водночас Ig A демонстрував подвійний характер змін – зростання відносно початкового терміну, але нижчі значення

порівняно з інтактними тваринами. За умов індукованого МС у щурів лінії Вістар і SHR спостерігалися схожі тенденції: поступове накопичення ЦІК упродовж експерименту при супроводжуючому зниженні концентрацій імуноглобулінів усіх основних класів (A, G, M), яке набувало більш вираженого характеру при коморбідності АГ та МС [4, 8, 9].

Таким чином, коморбідний перебіг АГ і МС супроводжується більш глибоким дисбалансом гуморального імунітету, що проявляється підвищенням утворенням ЦІК та пригніченням синтезу імуноглобулінів, особливо Ig G та Ig A. Ці зміни можуть відображати тривалу активацію імунної системи з подальшим виснаженням її компенсаторних можливостей і потенційно сприяти розвитку ускладнень [8, 9].

ВИСНОВКИ

1. Як за умов спонтанної АГ, так і при поєднанні АГ з МС відбувається формування суттєвого дисбалансу гуморальної ланки імунітету. Для щурів лінії SHR характерним було підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів упродовж експерименту при одночасному зниженні концентрацій імуноглобулінів, найбільш виражене для Ig G та Ig A. Ig M залишався відносно стабільним. Водночас при коморбідності АГ і МС дані зміни були більш інтенсивними: спостерігалось прогресуюче накопичення ЦІК та більш виражене зниження рівнів усіх основних класів імуноглобулінів.

2. Коморбідний перебіг АГ і МС асоціюється з глибшим виснаженням гуморальної ланки імунної відповіді, що може відображати хронічну імунну активацію із наступним пригніченням синтезу антитіл і, відповідно, сприяти розвитку імунозалежних ускладнень.

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] De Pascalis A, Tomassetti A, Vetrano D, Tringali E, Di Lullo L, Napoli M, La Manna G, Cianciolo G. Hypertension in Cardiovascular and Kidney Disease: Recent Trends - Treating Two Diseases as One. *Cardiorenal Med.* 2024;14(1):581-587. doi: 10.1159/000541876.
- [2] Franco C, Sciatti E, Favero G, Bonomini F, Vizzardi E, Rezzani R. Essential Hypertension and Oxidative Stress: Novel Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 21;23(22):14489. doi: 10.3390/ijms232214489.
- [3] Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2021 Apr;36(4):825-837. doi: 10.1007/s00467-020-04579-3.
- [4] Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019 Aug;19(8):517-532. doi: 10.1038/s41577-019-0160-5.
- [5] Schreiber S, Arndt P, Morton L, Garza AP, Müller P, Neumann K, Mattern H, Dörner M, Bernal J, Vielhaber S, Meuth SG, Dunay IR, Dityatev A, Henneicke S. Immune system activation and cognitive impairment in arterial hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2024 Dec 1;327(6):C1577-C1590. doi: 10.1152/ajpcell.00219.2024.
- [6] Reznikov OG, Solovyov AI, Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. *recommendations Herald of pharmacology and pharmacy.* 2006;7:47–61.
- [7] Lutsyk BD, Lapovets LE, Lebed HB, et al. Clinical laboratory diagnostics. 2nd ed. Kyiv: Medysyna; 2018. 288 p.
- [8] Wenzel UO, Ehmke H, Bode M. Immune mechanisms in arterial hypertension. Recent advances. *Cell Tissue Res.* 2021 Aug;385(2):393-404. doi: 10.1007/s00441-020-03409-0.
- [9] Altuntas E, Cetin S, Usalp S. The relationship between gender and systemic immune-inflammation index in patients with new-onset essential hypertension. *Cardiovasc J Afr.* 2022 Nov-Dec 23;33(6):317-321. doi: 10.5830/CVJA-2022-030.

N.P. Polyvanova

Private Higher Educational Institution “International Academy of Ecology and Medicine”, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0002-0727-5158>

I.V. Savytskyi

Private Higher Educational Institution “International Academy of Ecology and Medicine”, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

M.O. Ostapets

Private Higher Educational Institution “Kyiv Medical University”, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-6900-5833>

Disorders of the humoral immune link in arterial hypertension associated with metabolic syndrome (experimental study)

Background. Cardiovascular diseases remain the leading cause of mortality in patients with metabolic syndrome, while arterial hypertension is one of the key factors of cardiovascular risk. Recent studies indicate an important role of immune mechanisms, particularly pro-inflammatory reactions and alterations in the humoral immune response, in the development of vascular dysfunction. However, the specific features of immune disturbances in comorbid pathology remain insufficiently understood, which determines the relevance of this study.

Aim: to investigate humoral immune mechanisms and evaluate their involvement in the pathogenesis of arterial hypertension associated with metabolic syndrome.

Materials and Methods. The study was performed on 48 non-linear Wistar rats and 108 spontaneously hypertensive rats (SHR) of both sexes. Metabolic syndrome was induced by long-term administration of a fructose-enriched diet. Observations were conducted at weeks 7–8 and 16–17 of the experiment. Serum levels of circulating immune complexes as well as concentrations of immunoglobulins IgA, IgG, and IgM were determined.

Results. In SHR rats, a significant increase in circulating immune complexes and a decrease in immunoglobulin concentrations were detected already at the early stages of the experiment compared with Wistar rats. During the experiment, further accumulation of circulating immune complexes was observed along with a persistent decrease in IgA and IgG levels, whereas IgM levels remained relatively stable. Induced metabolic syndrome intensified these changes: animals with comorbid pathology demonstrated a more pronounced increase in circulating immune complexes and a decrease in all major immunoglobulin classes.

Conclusion. Arterial hypertension, especially when combined with metabolic syndrome, is accompanied by significant disturbances of the humoral immune response manifested by increased formation of circulating immune complexes and decreased immunoglobulin levels.

Keywords: comorbid pathology, arterial hypertension, metabolic syndrome, humoral immunity.

**K.O. Usenko***

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9907-6109>

D.I. Yevstifeiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0002-4166-6397>

G.V. Zaychenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>

V.M. Hanyuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-6368-2916>

Retinal neurodegeneration mirrors systemic metabolic phenotypes: Divergent cytomorphometric signatures of sird-like atrophy versus sidd-like edema in experimental diabetes

Background. Diabetic retinopathy (DR) is increasingly recognized as a heterogeneous neurovascular disorder, yet preclinical models often fail to distinguish between the distinct pathophysiological clusters of type 2 diabetes. Recent clinical evidence demonstrates that patients with different metabolic phenotypes, specifically Severe Insulin-Resistant Diabetes (SIRD) versus Severe Insulin-Deficient Diabetes (SIDD), exhibit divergent patterns of retinal complications. However, the specific cytomorphometric signatures that distinguish these phenotypes at the cellular level remain poorly characterized.

Aim: to determine whether specific systemic metabolic phenotypes, SIRD versus SIDD, induce distinguishable cytomorphometric signatures of retinal neurodegeneration in experimental models.

Materials and Methods. Male Wistar rats were stratified into three metabolic models: (1) Chronic High-Fat Diet (HFD, 180 days) mimicking the SIRD phenotype; (2) HFD combined with low-dose streptozotocin (STZ, 30 days post-induction) mimicking the SIDD phenotype; and (3) HFD with supplemental glucose loading. Systemic phenotyping included longitudinal profiling of lipids, liver function, and protein status. Retinal cytoarchitecture was quantified using a computational pathomics pipeline (QuPath/StarDist) with deep learning-based segmentation of >90,000 nuclei, analyzed via Bayesian hierarchical modelling.

Results. The HFD model exhibited a "lipotoxicity-first" trajectory where dyslipidemia and hepatic steatosis preceded hyperglycemia. This SIRD-like phenotype was characterized by progressive retinal atrophy, specifically an 18-46% reduction in Inner Nuclear Layer neuronal density, accompanied by nuclear hyperchromasia indicative of epigenetic condensation. In contrast, the HFD+STZ model, characterized by acute hyperglycemia and significant hypoproteinemia, exhibited a paradoxical 1.54-fold increase in Ganglion Cell Layer density and thickening. This SIDD-like signature reflected cytotoxic edema driven by osmotic and oncotic failure, confirmed morphologically by severe irregular karyomegaly and profound chromatin dissolution (hypochromasia).

Suggested Citation:

Usenko KO, Yevstifeiev DI, Zaychenko GV, Hanyuk VM. Retinal neurodegeneration mirrors systemic metabolic phenotypes: Divergent cytomorphometric signatures of sird-like atrophy versus sidd-like edema in experimental diabetes. *Med Sci Ukr.* 2026;22(1):106–16. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.13>

*Corresponding author (usenko1205@gmail.com)



Conclusions. Retinal neurodegeneration is not a monolithic process but mirrors specific systemic metabolic trajectories. Chronic insulin resistance (SIRD) drives progressive atrophy via lipotoxicity, while insulin deficiency (SIDD) precipitates acute edema driven by hemodynamic oncotic failure. These findings establish retinal morphometry as a sensitive biomarker for systemic metabolic phenotyping, supporting a precision medicine approach to diabetic retinopathy.

Keywords: diabetic retinopathy, computational pathology, SIRD/SIDD phenotypes, retinal neurodegeneration, cytotoxic edema, lipotoxicity.

BACKGROUND

Diabetic retinopathy (DR) has traditionally been viewed through a glucocentric lens as a microvascular complication driven primarily by chronic hyperglycemia [1-3]. However, a fundamental paradigm shift is underway, supported by clinical evidence indicating that DR is a complex neurovascular disorder wherein neurodegeneration frequently precedes clinically detectable vascular lesions [4-7].

Recent experimental evidence supports this neurodegenerative paradigm. Our previous work demonstrated that multikinase inhibition with sorafenib effectively reduces retinal glial activation in experimental diabetic retinopathy [8], while blockade of cellular protein kinases significantly reduces retinal apoptosis [9] and modulates S100 protein expression in the diabetic retina [10]. These findings collectively suggest that neuronal and glial dysfunction represent early, targetable events in diabetic retinopathy pathogenesis.

While optical coherence tomography (OCT) has enabled the detection of early retinal layer alterations [11], the patterns of structural damage vary significantly among patients, suggesting that hyperglycemia alone cannot account for the full spectrum of retinal pathology. This variability aligns with the emerging understanding of type 2 diabetes (T2D) as a highly heterogeneous disease [12-14]. The landmark stratification by Ahlqvist et al. identified distinct clusters of diabetes with unique pathophysiological profiles, distinguishing Severe Insulin-Resistant Diabetes (SIRD) from Severe Insulin-Deficient Diabetes (SIDD) [15]. Crucially, these clusters exhibit divergent complication risks: the insulin-resistant SIRD phenotype is strongly associated with nephropathy and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) yet shows a paradoxical lower risk of proliferative retinopathy compared to the insulin-deficient SIDD phenotype, which is prone to rapid neurovascular decline [16, 17].

This clinical heterogeneity exposes a critical “translational misalignment” in preclinical research. Experimental studies often employ animal models interchangeably, failing to distinguish between the slow, lipotoxicity-driven neurodegeneration characteristic of insulin resistance and the acute osmotic stress driven by beta-cell failure [18, 19]. Consequently, the distinct cytomorphometric signatures of these metabolic phenotypes remain poorly characterized. Clinical OCT studies have recently demonstrated that patients with metabolic syndrome or pre-diabetes exhibit

retinal thinning (atrophy) prior to the onset of frank diabetes [20, 21], whereas uncontrolled insulin-deficient states may present with subclinical retinal thickening (edema) driven by osmotic and oncotic imbalances [22, 23]. This suggests that morphometric changes in retinal nuclear architecture are not merely local ocular phenomena but may serve as sensitive biomarkers of systemic metabolic toxicity, reflecting hepatic-retinal or renal-retinal crosstalk [24].

In this study, we aimed to bridge the gap between systemic metabolic phenotypes and retinal cytoarchitecture by applying a computational pathomics approach. We hypothesized that different experimental models of T2D, chronic high-fat diet (mimicking SIRD) versus streptozotocin-induced decompensation (mimicking SIDD), induce fundamentally distinct morphological signatures in the retina. By utilizing deep learning-based segmentation and Bayesian hierarchical modelling, we sought to quantify these differences at single-cell resolution, establishing a rigorous framework to differentiate the progressive atrophy of insulin resistance from the acute edematous stress of insulin deficiency.

Aim: to determine whether specific systemic metabolic phenotypes, SIRD versus SIDD, induce distinguishable cytomorphometric signatures of retinal neurodegeneration in experimental models.

MATERIALS AND METHODS

Experimental Design

All experimental procedures were approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research of the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) and were strictly conducted in accordance with Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. Male Wistar rats were housed under standard laboratory conditions with a 12-hour light/dark cycle and ad libitum access to water. To rigorously recapitulate the distinct pathophysiology of human T2D clusters and their temporal progression, we utilized a specific diet-induced stratification strategy with precisely defined time-points for intervention and analysis.

Control animals were maintained on standard laboratory chow (PK 120-1, “REZON-1”, Ukraine), providing 3295 kcal/kg with 6.3% fat content throughout the study. The SIRD-like phenotype was induced via a chronic High-Fat Diet (HFD) protocol. Animals were

fed a custom high-calorie mixture consisting of crushed standard chow (55.6%), melted pork lard (33.3%), and crystalline fructose (11.1%, ADM® Crystalline Fructose C; Amylum Bulgaria EAD, Bulgaria), providing a total caloric density of 4204 kcal/kg. This specific macronutrient composition was designed to induce systemic insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [25]. To capture the progressive nature of metabolic injury, animals in this group were maintained on the diet for total durations of 120, 150, and 180 days.

A second experimental cohort was established to recapitulate the “hedonic hyperphagia” phenotype, a maladaptive behavioural hallmark of metabolic syndrome where patients exhibit a specific drive for hyperpalatable, nutrient-dense combinations of lipids and simple carbohydrates [26]. To simulate this supra-nutritional conditioning, supplemental glucose loading (20 g/kg body weight mixed into the diet) was initiated on day 120 of the chronic HFD protocol. To rigorously dissect the temporal kinetics of this loading, the cohort was stratified into two time points: early-stage exposure (assessed at day 150, after 30 days of loading) and late-stage exposure (assessed at day 180, after 60 days). This longitudinal design allowed for the precise discrimination between retinal neurodegeneration driven by chronic background lipotoxicity versus the structural remodeling exacerbated by cumulative osmotic stress and glucotoxicity.

To model the SIDD-like phenotype, a subset of HFD-conditioned animals received a low-dose injection of streptozotocin (STZ, 25 mg/kg i.p.; Sigma-Aldrich, Co, China) at day 150 of the dietary protocol. Animals were fasted for 16 hours pre-injection and provided 5% glucose solution for 24 hours post-injection. The STZ was dissolved in cold 0.1 M citrate buffer (pH 4.5) to ensure stability. Unlike standard high-dose STZ models of Type 1 diabetes, this “two-hit” protocol superimposed beta-cell failure upon established metabolic syndrome, precipitating acute decompensation characterized by severe hyperglycemia (≥ 17.5 mmol/L) and ketoacidosis-like symptoms (altered consciousness, polyuria, polydipsia, glucosuria, and ketonuria) [27, 28]. The severity of the combined insult was evidenced by a 53.3% mortality rate within the first week post-STZ injection. The remaining animals ($n = 14$) in this group were euthanized 30 days post-injection (study day 180).

Biochemical and Metabolic Assessment

To validate the systemic metabolic phenotypes and establish correlations with retinal pathology, a comprehensive biochemical assessment was performed at study termination (day 180). Animals were euthanized under deep thiopental anesthesia, and blood serum was analyzed using a Cobas c311 automated analyzer (Roche Diagnostics, Germany). The analyte panel included markers of glycemic control (glucose), lipid

metabolism (total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, VLDL), liver function (ALT, AST, total and direct bilirubin), and renal/protein status (total protein, albumin, urea, creatinine).

Computational Pathomics Pipeline

Following euthanasia, eyes were immediately enucleated, fixed in 4% paraformaldehyde for 24 hours, processed through a standard ascending alcohol series (70-100%), cleared in xylene, and embedded in paraffin. Serial sections were cut at 5 μm thickness using a rotary microtome, deparaffinized, rehydrated, and H&E-stained following standard protocols. Stained slides were digitized at 40 $\times$ magnification (0.286 μm /pixel resolution). This resolution provided sufficient detail to distinguish individual nuclear boundaries and internal chromatin architecture.

For quantitative analysis, 3-5 non-overlapping regions of interest (ROI) were carefully selected from the central retina of each animal, capturing the full thickness of the neural retina while avoiding the optic nerve head and peripheral sectioning artifacts. Initial morphometric assessment involved manual measurement of retinal layer thickness (μm) for the Ganglion Cell Layer (GCL), Inner Nuclear Layer (INL), and Outer Nuclear Layer (ONL). Measurements were performed perpendicular to the retinal surface at multiple points within each ROI using QuPath (v.0.4.3) tools.

To quantify neuronal population dynamics, we developed an automated pipeline using the StarDist deep learning plugin integrated into QuPath. StarDist utilizes a star-convex object detection neural network specifically designed for dense nuclei segmentation, effectively handling overlapping cells that confound traditional algorithms. Based on the automated counts, we calculated a functional correlate of neuronal loss termed “linear density,” defined as the number of nuclei divided by the ROI length (mm). This metric normalizes cell counts to the tangential extent of the tissue section, correcting for potential confounds such as differential tissue shrinkage or oblique sectioning angles. Decreased linear density directly reflects neuronal atrophy and cell loss, providing a more biologically interpretable readout than raw counts.

For each of the >90,000 segmented nuclei, precise geometric parameters were extracted to assess cellular stress. Nuclear Area (μm^2) served as a proxy for cellular stress responses, where increased area (karyomegaly) may reflect hydropic degeneration, osmotic swelling, or chromatin decondensation, while decreased area indicated pyknosis. Nuclear shape was assessed using Circularity, a dimensionless descriptor calculated as $4\pi \times \text{Area}/\text{Perimeter}^2$. Values deviating from 1.0 indicate nuclear envelope deformation, a hallmark of necrotic swelling or mechanical compression. Additionally, maximum and minimum nuclear diameters were analyzed to detect elongation, with significant

deviations between axes indicating mechanical stress or pathological blebbing.

To evaluate epigenetic remodeling and nuclear health, we analyzed chromatin staining patterns using Hematoxylin Mean Intensity as a marker of chromatin compaction. To account for image staining variability, intensity values were standardized using Z-score transformation, calculated as $Z = (x - \mu) / \sigma$, where x is the raw intensity value, μ is the image mean, and σ is the image standard deviation. High Z-scores (hyperchromasia) indicate condensed heterochromatin associated with metabolic memory or apoptosis, while low Z-scores (hypochromasia) suggest euchromatin or edematous dilution. Finally, Hematoxylin Standard Deviation (StDev) was calculated to quantify texture heterogeneity, where high StDev values indicate punctate, marginated chromatin characteristic of early apoptotic stress.

Statistical analysis

The density model structure was:

$$\eta_{ij} = \beta_0 + \beta_{Group} \cdot X_{ij} + f(TRL_{ref}) + u_{ID}, \\ Y_{ij} \sim \text{NegBin}(\mu_{ij}, \phi).$$

This included fixed effects for experimental condition β_{Group} , a B-spline smoothing function for total retinal layer thickness $f(TRL_{ref})$ to adjust for tissue geometry, and a random intercept u_{ID} for each animal to account for within-animal correlation. This hierarchical structure accommodated the multi-level data (nuclei > ROI > layer > animal).

Bayesian inference used Markov Chain Monte Carlo sampling with the No-U-Turn Sampler via NumPyro. Four chains ran for 2500 iterations (1000 warmup), yielding 6000 posterior samples. Weakly informative priors were used. Model convergence was confirmed

by $\hat{R} < 1.01$, ESS > 1000, trace plots, and posterior predictive checks.

For continuous nuclear morphometric parameters (area, diameter, intensity), Bayesian hierarchical Gaussian models were used:

$$Y_{ijk} \sim N(\mu_{ijk}, \sigma^2).$$

Circularity was Logit-transformed. Statistical outliers ($Q_1 - 1.5 \times IQR$ or $Q_3 + 1.5 \times IQR$) were removed prior to modelling.

Group differences were quantified using posterior distributions of estimated marginal means and pairwise contrasts. Statistical significance was determined probabilistically: an effect was considered meaningful if the 95% Highest Density Interval (HDI) of the difference excluded zero. Trends were reported if the 95% HDI slightly overlapped zero, but the directional probability was >90%.

Systemic metabolic/biochemical parameters (e.g., body weight, glycemia) were analyzed using conventional frequentist methods: one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test. Data are presented as mean $\pm$ SEM, with $p < 0.05$ considered significant.

RESEARCH RESULTS

Validation of SIRD and SIDD-like Models

Quantitative biochemical profiling confirmed that the experimental stratification successfully induced three distinct metabolic phenotypes, characterized by divergent temporal dynamics of glucotoxicity versus lipotoxicity (Tables 1 and 2). Data presented as Mean $\pm$ SEM measured at study termination (180 days). $p < 0.05$ vs Control. Abbreviations: HFD, High-Fat Diet; STZ, Streptozotocin; ALT, Alanine Aminotransferase; AST, Aspartate Aminotransferase.

Table 1. Systemic Metabolic and Hepatic Function Parameters at Study Termination (180 days)

Parameter	Control (n = 20)	SIRD-like (HFD) (n = 20)	SIDD-like (HFD+STZ) (n = 14)
Systemic Markers			
Body Weight (g)	326.00 $\pm$ 18.00	426.00 $\pm$ 22.00	304.00 $\pm$ 16.00
Glucose (mmol/L)	5.66 $\pm$ 0.36	7.59 $\pm$ 0.36	21.93 $\pm$ 1.21
Protein Metabolism			
Total Protein (g/L)	70.80 $\pm$ 0.58	64.17 $\pm$ 0.51	62.90 $\pm$ 0.38
Albumin (g/L)	40.30 $\pm$ 0.31	42.00 $\pm$ 0.27	41.60 $\pm$ 0.18
Urea (mmol/L)	7.50 $\pm$ 0.17	6.03 $\pm$ 0.09	5.42 $\pm$ 0.11
Creatinine (mmol/L)	58.50 $\pm$ 1.43	37.00 $\pm$ 1.44	38.20 $\pm$ 1.22
Hepatic Function			
ALT (U/L)	64.50 $\pm$ 3.45	117.30 $\pm$ 6.51	115.70 $\pm$ 5.29
AST (U/L)	88.50 $\pm$ 5.20	112.00 $\pm$ 6.85	107.20 $\pm$ 7.01
Total Bilirubin (μ mol/L)	2.11 $\pm$ 0.15	1.60 $\pm$ 0.12	1.85 $\pm$ 0.14
Direct Bilirubin (μ mol/L)	0.72 $\pm$ 0.06	0.73 $\pm$ 0.05	0.83 $\pm$ 0.03
Indirect Bilirubin (μ mol/L)	1.38 $\pm$ 0.25	0.87 $\pm$ 0.18	1.07 $\pm$ 0.16

Table 2. Comparative Lipid and Glycemic Profiles Across Experimental Models

Parameter	Control	HFD (SIRD-like)	HFD+STZ (SIDD-like)	HFD+Glucose
Glycemic Control				
Glucose (mmol/L)	5.66 ± 0.36	7.60 ± 0.57	21.93 ± 1.21	7.73 ± 0.49
Lipid Profile				
Total Cholesterol (mmol/L)	1.30 ± 0.06	2.48 ± 0.12	2.52 ± 0.12	2.58 ± 0.23
Triglycerides (mmol/L)	0.69 ± 0.04	0.78 ± 0.03	0.84 ± 0.04	0.83 ± 0.07
HDL (mmol/L)	0.91 ± 0.05	1.30 ± 0.07	1.60 ± 0.08	1.35 ± 0.12
LDL (mmol/L)	0.25 ± 0.02	0.43 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.44 ± 0.03
VLDL (mmol/L)	0.22 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.37 ± 0.02	0.48 ± 0.04

Data presented as Mean ± SEM. $p < 0.05$ vs Control. Abbreviations: HFD, High-Fat Diet; STZ, Streptozotocin; HDL, High-Density Lipoprotein; LDL, Low-Density Lipoprotein; VLDL, Very Low-Density Lipoprotein.

The Chronic HFD model recapitulated the key features of the SIRD cluster. Longitudinal analysis revealed a specific “lipotoxicity-first” trajectory. Significant dyslipidemia was established as early as day 120, with total cholesterol rising to 2.00 ± 0.18 mmol/L (vs. 1.30 ± 0.12 mmol/L in controls, $p < 0.05$), at a time point when fasting glucose remained statistically comparable to controls (6.25 ± 0.59 mmol/L). Overt hyperglycemia in this group developed slowly, reaching statistical significance only by day 180 (7.60 ± 0.57 mmol/L, $p < 0.05$) (Table 2). By study termination, these animals exhibited a profound anabolic phenotype with a 31% increase in body weight (426 ± 22 g vs. 326 ± 18 g, $p < 0.05$) (Table 1). Furthermore, this group displayed biochemical evidence of liver injury consistent with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), including a nearly 2-fold elevation in ALT activity (117.3 ± 6.5 U/L vs 64.5 ± 3.5 U/L) and histological signs of steatohepatitis (Table 1).

The HFD+STZ model reproduced the SIDD (Severe Insulin-Deficient Diabetes) phenotype. The induction of beta-cell failure at day 150 precipitated a rapid catabolic shift. By day 180 (30 days post-STZ), these animals exhibited severe hyperglycemia (21.93 ± 1.21 mmol/L) and a cessation of weight gain (304 ± 16 g) (Table 1). Crucially, this metabolic decompensation was accompanied by significant hypoproteinemia, with total serum protein dropping to 62.9 ± 0.4 g/L compared to 70.8 ± 0.6 g/L in controls ($p < 0.05$) (Table 1). This reduction in circulating protein, occurring in the context of severe osmotic stress (glucose >20 mmol/L) and urea reduction (5.42 mmol/L vs 7.50 mmol/L), establishes a compromised oncotic status favouring retinal fluid extravasation.

The HFD+Glucose model demonstrated the additive effect of dietary glycemic load on lipid metabolism. While glucose loading (initiated at day 120) did not significantly exacerbate fasting hyperglycemia compared to HFD alone (7.73 ± 0.49 mmol/L vs 7.60 ± 0.57 mmol/L) (Table 2), it accelerated the

atherogenic lipid profile. Total cholesterol in the glucose-loaded group reached 2.59 ± 0.22 mmol/L by day 150, significantly higher than the non-loaded HFD group at the same time point (2.10 ± 0.15 mmol/L, $p < 0.05$). This confirms that excess dietary carbohydrate in the context of insulin resistance preferentially shunts into lipid synthesis pathways, worsening dyslipidemia.

Differential Patterns of Retinal Neurodegeneration

Quantitative computational analysis of over 90,000 automatically segmented retinal nuclei revealed that the mode and tempo of retinal injury are strictly model-dependent, distinguishing chronic lipotoxicity-driven atrophy from acute hyperglycemia-driven edematous stress. These divergent morphological phenotypes mirror the systemic metabolic stratification established through biochemical profiling.

The SIRD-Like Phenotype: Progressive Inner Retinal Degeneration and Chronic Atrophy

The chronic high-fat diet models, maintained for 120, 150, and 180 days in the absence of severe hyperglycemia, recapitulated a gradual neurodegenerative phenotype. The INL emerged as the primary anatomical substrate of metabolic injury, demonstrating time-dependent neuronal loss. Comparing HFD duration effects using linear neuronal density as the functional outcome metric, the transition from day 120 to day 150 produced a significant 18.3% reduction in INL neuronal population (estimated fold-difference: 0.817, 95% CrI [0.738, 0.904], $p < 0.001$). By day 180, the cumulative atrophic remodeling stabilized at approximately 15.8% below baseline (fold-difference: 0.842, 95% CrI [0.762, 0.931], $p = 0.001$). In contrast, both the GCL and ONL demonstrated relative structural preservation during this timeframe, with no statistically significant reductions in linear density ($p > 0.05$ across all HFD-only comparisons).

Nuclear morphometric analysis revealed that the chronic HFD models induced a distinctive cellular phenotype. GCL nuclei in the 180-day HFD group exhibited progressive enlargement, with mean nuclear cross-sectional area increasing from the control baseline of $43.4 \mu\text{m}^2$ to $52.9 \mu\text{m}^2$, representing a statistically significant 21.9% expansion ($p < 0.001$). Critically, this

karyomegaly occurred while nuclear circularity remained largely preserved (mean circularity: 0.874 vs control 0.843), and the aspect ratio of maximum to minimum diameter stabilized near 1.72.

The most striking nuclear signature of chronic HFD exposure was pan-retinal hyperchromasia, manifest as significantly increased standardized hematoxylin intensity across all three retinal layers. Comparing HFD at 180 days to earlier timepoints revealed progressive chromatin condensation, with Z-scores for hematoxylin mean intensity rising significantly in the GCL (increase of 0.185, $p = 0.008$), INL (increase of 0.294, $p < 0.001$), and ONL (increase of 0.187, $p = 0.008$). This hyperchromatic nuclear phenotype was further characterized by increased chromatin texture heterogeneity, particularly pronounced in photoreceptors, where hematoxylin standard deviation increased by 18.5% ($p < 0.001$).

Thus, neurodegeneration in the SIRD-like phenotype manifested as: (1) reduced INL neuronal linear density with accompanying karyomegaly, and (2) hyperchromasia of nuclei across all retinal layers.

The SIDD-Like Phenotype: Cytotoxic Swelling and Hydropic Degeneration

The superimposition of streptozotocin-induced beta-cell failure upon established metabolic syndrome precipitated a fundamentally distinct retinal response compared to the atrophic changes seen in the HFD-only group. In the HFD+STZ model, the retina exhibited signs of severe fluid dysregulation consistent with acute metabolic decompensation. The GCL, rather than exhibiting thinning, demonstrated paradoxical thickening and a significant 1.54-fold increase in apparent linear density compared to HFD controls (95% CrI [1.09, 2.17], $p = 0.017$). This “pseudo-expansion” occurred exclusively in the context of severe hyperglycemia (21.93 mmol/L) and hypoproteinemia (62.9 g/L), consistent with cytotoxic edema, the swelling of retinal ganglion cell (RGC) somata and Müller cell processes which expands tissue volume and artificially inflates linear density counts.

To verify this interpretation, we examined nuclear size parameters. Indeed, individual nuclear areas were significantly enlarged, suggesting cellular swelling rather than true neuronal proliferation or preservation. The INL similarly exhibited an elevated apparent density (fold-difference: 1.46, $p < 0.0001$), further confirming the generalized nature of this edematous response.

Nuclear morphometry revealed a phenotype of severe structural alteration distinct from the lipotoxicity-driven changes observed in the HFD model. GCL nuclei in the HFD+STZ group exhibited profound irregular karyomegaly, with mean nuclear areas increasing to $57.7 \mu\text{m}^2$ (+33% vs control, $p < 0.001$). Unlike the isotropic expansion observed in HFD models, this swelling was accompanied by significant shape distortion (heterotropic expansion), evidenced by a decline in mean

circularity to 0.832 ($p = 0.002$) and a reduction in maximum nuclear diameter.

Crucially, the chromatin signature flipped from the hyperchromasia of chronic lipid stress to profound hypochromasia, with standardized hematoxylin intensity Z-scores dropping into negative territory across all layers (e.g., GCL Z-score decrease of 0.195, $p < 0.001$). This loss of staining density implies nuclear dilution due to osmotic water influx and chromatin decondensation, confirming that the tissue “thickening” represents pathological hydropic degeneration rather than neuronal preservation.

Thus, hydropic degeneration in the SIDD-like phenotype manifested as: (1) apparent thickening of retinal layers with artificially elevated linear density, (2) heterotropic karyomegaly with loss of nuclear circularity, and (3) profound hypochromasia of nuclei across all layers.

Glucose Loading as a Positive Control for Maximal Osmotic Toxicity

The supplemental glucose-loaded groups exhibited the most extreme morphological perturbations. The INL demonstrated the most profound reduction in neuronal linear density among all groups, with HFD 180 days + Glucose (last 60 days) showing a 31.7% decline relative to HFD 120 days alone (fold-difference: 0.683, $p = 0.001$). Nuclear area measurements revealed maximal karyomegaly, with GCL nuclei expanding to a mean of $65.7 \mu\text{m}^2$ (+51.4% vs control baseline; $p < 0.001$). Nuclear shape analysis demonstrated corresponding maximal circularity loss (0.812 vs 0.843; $p < 0.001$).

The chromatin condensation state exhibited the most severe hypochromasia, with standardized hematoxylin Z-scores dropping to extreme negative values across all layers (GCL: -0.47; INL: -0.47; ONL: -0.76; $p < 0.001$). This was coupled with maximal reduction in texture heterogeneity (hematoxylin standard deviation decreased by 23.6% in photoreceptors, $p < 0.001$).

Thus, maximal osmotic toxicity in the glucose-loaded model manifested as: (1) severe INL neuronal loss, (2) extreme karyomegaly with marked loss of nuclear circularity, and (3) profound hypochromasia representing maximal chromatin dilution.

Photoreceptor Resilience Despite Severe Chromatin Stress

The ONL, containing photoreceptor cell bodies, maintained statistically stable linear density across all groups ($p > 0.05$ for all pairwise comparisons), with no experimental condition inducing measurable photoreceptor loss within the 180-day study timeframe. This preservation occurred despite photoreceptors displaying the most extreme chromatin condensation changes, particularly in glucose-loaded models where ONL Z-scores reached -0.76, representing the lowest chromatin density values recorded in the entire dataset.

DISCUSSION

This study provides the first experimental evidence that retinal neurodegeneration in type 2 diabetes is not a monolithic process driven solely by hyperglycemia, but rather a heterogeneous pathology reflecting specific systemic metabolic phenotypes. By stratifying experimental models into chronic lipotoxicity (SIRD-like) and acute decompensation (SIDD-like) clusters, we identified divergent cytomorphometric signatures, progressive atrophy versus acute edema, that mirror the underlying systemic metabolic derangements. Our findings challenge the traditional “glucentric” paradigm of diabetic retinopathy, demonstrating that significant retinal neuronal loss occurs during the pre-diabetic phase of insulin resistance and dyslipidemia, long before the onset of overt hyperglycemia. This “Systemic-Retinal Coupling” framework suggests that the retina may function as a sensitive biological sensor of systemic metabolic toxicity, where the mode of cellular injury is dictated by the specific balance between lipid burden, oncotic pressure, and osmotic stress.

The progressive inner retinal atrophy observed in the HFD model supports the emerging concept that neurodegeneration precedes vasculopathy in insulin-resistant states [29]. Our longitudinal data revealed that INL neuronal loss temporally corresponded with early dyslipidemia and hepatic steatosis (day 120) rather than hyperglycemia, which only manifested significantly at day 180. This supports a “lipotoxicity-first” mechanism, where the inflamed, steatotic liver likely acts as a remote generator of neurotoxic signals [30], such as fetuin-A and oxidative stress mediators, that compromise the blood-retina barrier and mitochondrial function [31].

The selective vulnerability of the INL observed in this model likely reflects the exceptionally high metabolic demands of bipolar and amacrine interneurons for synaptic transmission. While retinal neurons do not directly respond to insulin for glucose uptake (glucose enters via GLUT1 transporters independently of insulin), insulin acts as a potent neurotrophic factor and anabolic signal in the retina, promoting cell survival and synaptic maintenance through the PI3K/Akt pathway [32]. We propose that this atrophic phenotype is driven by the disruption of these insulin-mediated survival pathways; in insulin-resistant states, downstream disinhibition of GSK3 β promotes tau hyperphosphorylation and cytoskeletal instability, leading to synaptic retraction and apoptosis [33].

Crucially, the pan-retinal hyperchromasia identified in these nuclei suggests a coordinated epigenetic response, specifically, the formation of facultative heterochromatin via histone deacetylation. This “chromatin locking” may represent the morphological basis of “metabolic memory,” establishing a transcriptionally silent state that persists even after metabolic parameters fluctuate, and mechanistically explains why retinal

thinning in pre-diabetic or metabolic syndrome patients is irreversible [34].

In stark contrast to the atrophic remodeling of the SIRD phenotype, the transition to insulin deficiency in the HFD+STZ model precipitated a fundamental reversal of the retinal morphometric signature from atrophy to acute edema. The paradoxical thickening of the GCL and the “pseudo-increase” in linear neuronal density observed in this group constitute pathognomonic evidence of cytotoxic edema, driven by concurrent failure of osmotic and oncotic regulation.

We propose that this phenotype is the functional result of a “Renal-Retinal Oncotic Axis” failure. Our biochemical data confirmed significant hypoproteinemia in these animals, likely resulting from catabolic protein wasting and hepatic dysfunction. This reduction in plasma oncotic pressure removes the critical “brake” on fluid filtration, favoring extravasation into the retinal interstitium even before frank blood-retina barrier breakdown occurs. Concurrently, the severe hyperglycemia (≥ 21 mmol/L) overwhelms the retinal glycolytic capacity, shunting glucose into the polyol pathway. The resulting intracellular accumulation of sorbitol creates a potent osmotic gradient that drives water into Müller glial cells, causing them to swell and mechanically expand the retinal layers.

This hydropic degeneration was morphologically captured at the single-cell level as severe, irregular karyomegaly accompanied by profound hypochromasia. Unlike the condensed chromatin of the atrophic phenotype, this “washed-out” nuclear signature reflects the physical dilution of DNA by osmotic water influx and likely the early stages of parthanatos-associated chromatinolysis. Clinically, this finding offers a cellular explanation for the “subclinical edema” and retinal thickening frequently observed in diabetic patients with poor glycemic control (elevated HbA1c), warning that such thickening on OCT may mask underlying neurodegeneration under a facade of preserved tissue volume.

Clinical Translation and Precision Medicine Implications

Our experimental findings provide a mechanistic validation for the divergent retinal complication profiles observed in human diabetes clusters. The association of the HFD model with progressive atrophy mirrors clinical OCT studies in metabolic syndrome and pre-diabetes, where thinning of the ganglion cell-inner plexiform layer (GC-IPL) and retinal nerve fiber layer (RNFL) is frequently detected prior to the onset of frank vasculopathy [20, 21]. We propose that the “INL thinning” observed in our SIRD-like rats is the histological equivalent of “Disorganization of Retinal Inner Layers” (DRIL), a clinical biomarker predictive of neurodegeneration.

Conversely, the high-risk profile of the SIDD cluster, characterized by the highest rates of proliferative

retinopathy and macular oedema [16], is recapitulated by the fulminant edematous response in our HFD+STZ model. The “GCL thickening” we identified aligns with clinical reports of subclinical retinal thickening in patients with poor glycemic control (HbA1c > 8%) and renal compromise, suggesting that such thickening on OCT should be re-evaluated not as tissue preservation, but as a warning sign of impending neurovascular decompensation.

By establishing these specific morphometric signatures, our study offers a rationale for precision medicine in ophthalmology: patients with the SIRD phenotype may benefit from early neuroprotective screening to detect “silent” atrophy, while those with the SIDD phenotype require aggressive management of oncotic and osmotic pressure to prevent edematous collapse.

Limitations and Future Directions

While this study establishes a rigorous framework for phenotyping diabetic retinal neurodegeneration, several limitations warrant consideration. First, our cross-sectional design provided high-resolution histological snapshots at specific time-points but lacked the temporal continuity of longitudinal *in vivo* imaging. Future studies should integrate longitudinal Optical Coherence Tomography (OCT) and Angiography (OCTA) in the same animals to map the precise onset of retinal thinning relative to the development of hepatic lipodosis and dyslipidemia.

Second, although the observed cytomorphometric signatures (karyomegaly, hyperchromasia) are morphologically consistent with specific cell death pathways such as apoptosis and parthanatos, we did not perform immunohistochemical or proteomic validation of specific markers (e.g., cleaved caspase-3, PARP-1, or phosphorylated tau). Investigating these molecular targets using spatial transcriptomics will be essential to definitively link the observed nuclear phenotypes to specific signaling cascades.

Third, our study utilized exclusively male rats to minimize hormonal variability; given the known sexual dimorphism in metabolic syndrome and diabetic complications, future work must explicitly compare male and female responses to determine if these vulnerability patterns are conserved.

Despite these limitations, our findings open new avenues for precision medicine in diabetic retinopathy. The identification of phenotype-specific retinal signatures suggests that “one-size-fits-all” neuroprotective strategies may be insufficient. Future research should evaluate whether pharmacotherapies targeting insulin resistance (e.g., PPAR-gamma agonists, GLP-1 receptor agonists) are more effective in preventing the “atrophic” SIRD-like retinopathy, while agents targeting oncotic pressure and vascular permeability (e.g., SGLT2 inhibitors) are superior for the “edematous” SIDD-like phenotype. Ultimately, translating these computational

pathomic markers into clinical AI algorithms for OCT analysis could enable the non-invasive identification of systemic metabolic clusters through the eye, facilitating earlier and more targeted interventions.

CONCLUSIONS

This study establishes computational pathomics as a powerful framework for deciphering the heterogeneity of diabetic retinal neurodegeneration, demonstrating that retinal morphology is strictly coupled to specific systemic metabolic phenotypes. By applying deep learning-based segmentation to distinct rat models of type 2 diabetes, we identified two divergent pathological trajectories that mirror human clinical clusters.

First, the chronic HFD model (SIRD-like phenotype) induces progressive inner retinal atrophy and epigenetic chromatin condensation, driven by a “lipotoxicity-first” mechanism independent of severe hyperglycemia. This confirms that neurodegeneration precedes vasculopathy in insulin-resistant states and highlights the liver-retina axis as a critical therapeutic target.

Second, the HFD+STZ model (SIDD-like phenotype) precipitates acute cytotoxic edema and hydropic degeneration, driven by concurrent failure of osmotic (hyperglycemia) and oncotic (hypoproteinemia) regulation. This explains the paradoxical retinal thickening observed in insulin-deficient states as a hemodynamic failure rather than tissue preservation.

Our findings provide a mechanistic rationale for overcoming the “translational misalignment” in pre-clinical research by advocating for model selection based on specific clinical phenotypes rather than generic hyperglycemia. Furthermore, this work positions retinal morphometry not merely as a localized ocular assessment, but as a non-invasive biomarker of systemic metabolic toxicity. Clinically, this supports a shift toward precision medicine, where the detection of retinal atrophy signals a need for insulin-sensitizing and lipid-lowering interventions, while retinal edema necessitates aggressive management of glycemic variability and oncotic pressure to prevent irreversible vision loss.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare there is no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY

Upon reasonable request.

SOURCES OF FUNDING

The study was carried out at the initiative of the Department of Pathophysiology of the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) and is funded by the budget program of the Ministry of Health of Ukraine, state registration number 0122U001308.

REFERENCES

- [1] Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:195–206. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00451-4>.
- [2] Tecce N, Cennamo G, Rinaldi M, Costagliola C, Colao A. Exploring the Impact of Glycemic Control on Diabetic Retinopathy: Emerging Models and Prognostic Implications. *J Clin Med*. 2024;13:831. <https://doi.org/10.3390/jcm13030831>.
- [3] Yang S, Qi S, Wang C. The role of retinal Müller cells in diabetic retinopathy and related therapeutic advances. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1047487>.
- [4] Nian S, Lo ACY, Mi Y, Ren K, Yang D. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutic targets. *Eye Vis*. 2021;8:15. <https://doi.org/10.1186/s40662-021-00239-1>.
- [5] Sachdeva MM. Retinal Neurodegeneration in Diabetes: an Emerging Concept in Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2021;21:65. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01428-x>.
- [6] Shyam M, Sidharth S, Veronica A, Jagannathan L, Srirangan P, Radhakrishnan V, et al. Diabetic retinopathy: a comprehensive review of pathophysiology and emerging treatments. *Mol Biol Rep*. 2025;52:380. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10490-7>.
- [7] Sinclair SH, Schwartz SS. Diabetic Retinopathy—An Underdiagnosed and Undertreated Inflammatory, Neuro-Vascular Complication of Diabetes. *Front Endocrinol*. 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00843>.
- [8] Usenko KO, Ziablitsev SV, Yevstifeiev DI, Dyadyk OO, Popova KI. Retinal glial activation in diabetic retinopathy: therapeutic impact of multikinase inhibition with sorafenib. *Wiad Lek*. 2025;78:1309–18. <https://doi.org/10.36740/WLek/208991>.
- [9] Bogomolets National Medical University, Kyiv, Usenko KO, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Rykov SO, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Yevstifeiev DI, et al. EFFECTS OF CELLULAR PROTEIN KINASES BLOCKADE ON RETINAL APOPTOSIS IN EXPERIMENTAL DIABETIC RETINOPATHY. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2025;71:11–21. <https://doi.org/10.15407/fz71.04.011>.
- [10] Usenko KO, Rykov SO, Dyadyk OO, Ziablitsev SV. Вплив блокади клітинних протеїнкіназ на експресію у сітківці протеїну S100 при експериментальній діабетичній ретинопатії. *Pathologia*. 2024;21:226–31. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.3.316604>.
- [11] Aziz A, Tezel NS, Kaçmaz S, Attallah Y. Early Diabetic Retinopathy Detection from OCT Images Using Multifractal Analysis and Multi-Layer Perceptron Classification. *Diagn Basel Switz*. 2025;15:1616. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15131616>.
- [12] Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes*. 2020;69:2086–93. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0001>.
- [13] Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia*. 2020;63:2040–8. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05211-7>.
- [14] Redondo MJ, Balasubramanyam A. Toward an Improved Classification of Type 2 Diabetes: Lessons From Research into the Heterogeneity of a Complex Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e4822–33. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab545>.
- [15] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:361–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2).
- [16] Scott RA, Lu VI, Grove N, Patnaik JL, Manoharan N. Rates of diabetic retinopathy among cluster analysis—identified type 2 diabetic mellitus subgroups. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262:411–9. <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06260-5>.
- [17] Taurbekova B, Sarsenov R, Yaqoob MM, Atageldiyeva K, Semenova Y, Fazli S, et al. Cluster Analysis in Diabetes Research: A Systematic Review Enhanced by a Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2025;14:3588. <https://doi.org/10.3390/jcm14103588>.
- [18] Pound P, Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail. *J Transl Med*. 2018;16:304. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1678-1>.
- [19] Southam K, de Sousa C, Daniel A, Taylor BV, Foa L, Premilovac D. Development and characterisation of a rat model that exhibits both metabolic dysfunction and neurodegeneration seen in type 2 diabetes. *J Physiol*. 2022;600:1611–30. <https://doi.org/10.1113/JP282454>.
- [20] Polat E, Celik E, Togac M, Sahin A. Retinal neurodegeneration in metabolic syndrome: a spectral optical coherence tomography study. *Int J Ophthalmol*. 2023;16:224–32. <https://doi.org/10.18240/ijo.2023.02.08>.

- [21] van der Heide FCT, Foreman YD, Franken IWM, Henry RMA, Kroon AA, Dagnelie PC, et al. (Pre)diabetes, glycemia, and daily glucose variability are associated with retinal nerve fiber layer thickness in The Maastricht Study. *Sci Rep.* 2022;12:17750. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22748-2>.
- [22] Boned-Murillo A, Fernández-Espinosa G, Orduna-Hospital E, Díaz-Barreda MD, Sánchez-Cano A, Sopena-Pinilla M, et al. Changes in Inner Retina Thickness and Macular Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes with Moderate Diabetic Retinopathy. *Biomedicines.* 2023;11:2972. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112972>.
- [23] Zhang J, Zhang J, Zhang C, Zhang J, Gu L, Luo D, et al. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells.* 2022;11:3362. <https://doi.org/10.3390/cells11213362>.
- [24] Wang C-X, Hou J-J, Lin S-Y, Wang J-H, Ding J-J, Liu C, et al. Association between liver fibrosis's noninvasive scores and retinal imaging changes: insights from NHANES. *J Health Popul Nutr.* 2025;44:56. <https://doi.org/10.1186/s41043-025-00805-6>.
- [25] Small L, Brandon AE, Turner N, Cooney GJ. Modeling insulin resistance in rodents by alterations in diet: what have high-fat and high-calorie diets revealed? *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2018;314:E251–65. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00337.2017>.
- [26] Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, Astier J, Landrier JF, Miguel M. High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model. *Nutrients.* 2018;10:1502. <https://doi.org/10.3390/nu10101502>.
- [27] Barrière DA, Noll C, Roussy G, Lizotte F, Kessai A, Kirby K, et al. Combination of high-fat/high-fructose diet and low-dose streptozotocin to model long-term type-2 diabetes complications. *Sci Rep.* 2018;8:424. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18896-5>.
- [28] Bogomoletz National Medical University, Kyiv, Ukraine, Ziablitzev SV, Usenko KO, Bogomoletz National Medical University, Kyiv, Ukraine, Dobrovinska OV, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Kyiv, Ukraine, et al. THE METABOLIC EFFECT OF CELLULAR PROTEIN KINASES BLOCKADE ON THE EXPERIMENTAL DIABETES. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2024;70:16–26. <https://doi.org/10.15407/fz70.03.016>.
- [29] Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia.* 2018;61:1902–12. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4692-1>.
- [30] Mooli RGR, Ramakrishnan SK. Liver Steatosis is a Driving Factor of Inflammation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022;13:1267–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.01.007>.
- [31] Almpandou S, Vachliotis ID, Goulas A, Polyzos SA. The potential role of adipokines and hepatokines in age-related ocular diseases. *Metab Open.* 2025;26:100365. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100365>.
- [32] Li J, Chen K, Li X, Zhang X, Zhang L, Yang Q, et al. Mechanistic insights into the alterations and regulation of the AKT signaling pathway in diabetic retinopathy. *Cell Death Discov.* 2023;9:418. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01717-2>.
- [33] Zhu H, Zhang W, Zhao Y, Shu X, Wang W, Wang D, et al. GSK3 β -mediated tau hyperphosphorylation triggers diabetic retinal neurodegeneration by disrupting synaptic and mitochondrial functions. *Mol Neurodegener.* 2018;13:62. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0295-z>.
- [34] Liu D-D, Zhang C-Y, Zhang J-T, Gu L-M, Xu G-T, Zhang J-F. Epigenetic modifications and metabolic memory in diabetic retinopathy: beyond the surface. *Neural Regen Res.* 2022;18:1441–9. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.361536>.

К. О. Усенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-9907-6109>

Д. І. Євстифесв

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0009-0002-4166-6397>

Г. В. Зайченко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>

В. М. Ганюк

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-6368-2916>

Нейродегенерація сітківки при системних метаболічних фенотипах: різні цитоморфометричні ознаки sird-подібної атрофії проти sidd-подібного набряку при експериментальному діабеті

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) все частіше визнається гетерогенним нейроваскулярним розладом, проте доклінічні моделі часто не розрізняють окремі патофізіологічні кластери діабету 2 типу. Нещодавні клінічні дані показують, що пацієнти з різними метаболічними фенотипами, зокрема з тяжким інсулінорезистентним діабетом (SIRD) та тяжким інсуліндефіцитним діабетом (SIDD), демонструють різні морфологічні патерни. Однак специфічні цитоморфометричні характеристики, які відрізняють ці фенотипи на клітинному рівні, залишаються погано вивченими.

Ціль: визначити, чи індукують специфічні системні метаболічні фенотипи, SIRD та SIDD, відмінні цитоморфометричні характеристики нейродегенерації сітківки в експериментальних моделях.

Матеріали та методи. Самців щурів Вістар було розділено на три метаболічні моделі: (1) Хронічна дієта з високим вмістом жирів (HFD, 180 днів), що імітує фенотип SIRD; (2) HFD у поєднанні з низькою дозою стрептозотоцину (HFD+STZ, через 30 днів після індукції), що імітує фенотип SIDD; та (3) HFD з додатковим навантаженням глюкозою. Системне фенотипування включало поздовжнє профілювання ліпідів, білків та функції печінки. Цитоархітектуру сітківки кількісно визначали за допомогою обчислювального патомічного конвеєра (QuPath/StarDist) із сегментацією >90 тис. ядер на основі глибокого навчання, проаналізованою за допомогою баєсівського ієрархічного моделювання.

Результати. Модель HFD демонструвала траєкторію «спочатку ліпотоксичність», де дисліпідемія та стеатоз печінки передували гіперглікемії. Цей фенотип, подібний до SIRD, характеризувався прогресуючою атрофією сітківки, зокрема зниженням щільності нейронів внутрішнього ядерного шару на 18-46 %, що супроводжувалося ядерною гіперхромазією, що свідчить про епігенетичну конденсацію. На противагу цьому, модель HFD+STZ, що характеризувалася гострою гіперглікемією та значною гіпопротеїнемією, демонструвала парадоксальне збільшення щільності та потовщення шару гангліозних клітин у 1,54 раза. Ця ознака, подібна до SIDD, відображає цитотоксичний набряк, спричинений осмотичною та онкотичною недостатністю, що морфологічно підтверджено тяжкою нерегулярною каріомегалією та глибоким розчиненням хроматину (гіпохромазією).

Висновки. Нейродегенерація сітківки не є монолітним процесом, а відображає специфічні системні метаболічні траєкторії. Хронічна інсулінорезистентність (SIRD) призводить до прогресуючої атрофії через ліпотоксичність, тоді як інсуліндефіцит (SIDD) провокує гострий набряк, спричинений гемодинамічною онкотичною недостатністю. Ці дані визначають морфометрію сітківки як чутливий біомаркер для системного метаболічного фенотипування, підтримуючи підхід прецизійної медицини до діабетичної ретинопатії.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, комп'ютерна патологія, фенотипи SIRD/SIDD, нейродегенерація сітківки, цитотоксичний набряк, ліпотоксичність.

**А. О. Мельник***

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-9397-5445>

І. А. Лазарев

Східнобаварський технічний університет, м. Регенсбург, Німеччина
<https://orcid.org/0000-0002-4725-664X>

О. А. Каниюра

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-6926-6283>

А. В. Копчак

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-3272-4658>

В. В. Філоненко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-1060-9058>

Порівняльний аналіз напружено-деформованого стану щелепно-лицевої ділянки під дією статичних навантажень, спричинених тиском язика в нормі і при збільшенні його розміру

Актуальність. Механічний стрес, що отримують кісткові тканини, в тому числі під дією тиску язика, має важливий вплив на їх метаболізм. Визначення вектору (тензора) деформації, а також характеру напружень, що виникають в зонах росту щелеп, може бути проведено із використанням імітаційного комп'ютерного моделювання на основі методу скінченних елементів.

Ціль: провести порівняльний аналіз розрахунків напружено-деформованого стану щелепно-лицевої ділянки пацієнта із використанням методу скінченних елементів при звичайному та збільшеному на 25 % об'ємі язика.

Матеріали та методи. У основу дослідження поклали створення і розрахунок математичних моделей лицевого черепа. Визначали максимальне переміщення вузлів моделей у відтворених умовах навантаження (Total Deformation), описували характер розподілу напружень (Equivalent stress) та деформацій (Equivalent elastic strain) при його звичайному об'ємі язика (модель 1) та збільшенні об'єму на 25 % (модель 2).

Результати. При звичайному об'ємі язика патерн переміщення вузлів моделі, зумовлений його тиском, відповідав нормальному вектору росту обличчя у віковому періоді. Саме вони мають вирішальне значення для росту і розвитку, але величина напружень виявлялась незначною. Напружено-деформований стан системи якісно змінився у бік збільшення переміщень вузлів нижньої щелепи, а саме: сагітальних та зовнішніх трансверзальних, за відсутності збільшення трансверзальних переміщень вузлів верхньої щелепи. Також відмітили характерні зміни векторів переміщень вузлів середньої зони обличчя від напрямку зверху вниз (за годинниковою стрілкою) до напрямку знизу вверх (проти годинникової стрілки). Подібний характер переміщень в умовах статичного навантаження сприяє формуванню скелетного мезіального (за рахунок переважного росту нижньої щелепи), перехресного (за рахунок

Suggested Citation:

Melnyk AO, Lazarev IA, Kaniura OA, Kopchak AV, Filonenko VV. Comparative analysis of the stress-deformation state of the maxillofacial region under the action of static loads caused by tongue pressure in normal and with an increase in its size. Med Sci Ukr. 2026;22(1):117–24. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.14>

*Corresponding author (melnik.alona@gmail.com)



звуження верхньої щелепи) та відкритого (за рахунок зміни векторів переміщень вузлів середньої зони обличчя) прикусів.

Висновки. Максимальні переміщення вузлів моделі на верхній щелепі при збільшенні об'єму язика на 25 % зростали в 5,2 разів, на нижній – в 9,7 разів, а загальні – в 6,5 разів.

Ключові слова: кісткова тканина, язик, верхня щелепа, нижня щелепа, прикус.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Вивчення механізмів впливу механічних навантажень на формування кісткової тканини, є актуальним напрямком досліджень в ортодонтії, біомеханіці та інших галузях медицини. Механічні стимули тісно пов'язані із проліферацією, диференціацією функціонуванням остеокластів та остеобластів, і, як наслідок, визначають перебіг резорбції та формування кістки [1, 2]. Зменшення або збільшення функціональних напружень наразі вважається одним із основних факторів, що призводить до виражених морфологічних варіацій щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) [2, 4]. Ремодельовання кістки є фізіологічним результатом безперервних клітинних операційних процесів [3]. Механічне напруження, що сприймає і перерозподіляє кісткова тканина, в тому числі під дією тиску язика, має важливий вплив на її метаболізм та регуляцію. Розташовуючись в порожнині рота, навіть у стані спокою, язик чинить тиск на оточуючі кісткові структури та оральну поверхню зубів, що зумовлено його тонусом та еластичністю м'язів [5-7]. У фізіологічних умовах переміщення та деформації спричинені тиском язика є незначними, але їх вплив на перебіг біологічних процесів росту і розвитку та адаптивної перебудови є суттєвим. При збільшенні об'єму органу, особливо при синдромальній макоглосії, тиск язика суттєво зростає [8-11].

Визначення вектору (тензора) деформації, а також характеру напружень, що виникають в зонах росту щелеп, може бути проведено із використанням імітаційного комп'ютерного моделювання на основі методу скінченних елементів (СЕ) [12-18]. Втім, на сьогоднішній день, нам не відомі публікації присвячені системному вивченню питань розрахунків напружено-деформованого стану (НДС) ЩЛД при звичайному та збільшеному об'ємі язика.

Ціль: провести порівняльний аналіз напружено-деформованого стану щелепно-лицевої ділянки пацієнта із використанням методу скінченних елементів при звичайному та збільшеному на 25 % об'ємі язика.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу дослідження поклали створення і розрахунок математичної моделі лицевого черепа, яку розглядали в якості аналога реальної біомеханічної системи, адекватної за низкою біомеханічних параметрів, які контролювали із точністю, необхідною для вирішення поставленої задачі. Тривимірна модель враховувала складну геометрію і структурну

неоднорідність кісток обличчя. В якості прототипу використали дані конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ) черепа та магнітно-резонансної томографії (МРТ) пацієнта М., 12 років, що звернувся до клініки у зв'язку із захворюванням, що не впливало на стан кісток лицевого черепа, антропометричні параметри якого відповідали віковій нормі. У пацієнта були відсутні функціональні порушення та ознаки травматичних або післяопераційних змін ЩЛД, прикус фізіологічний (ортогнатичний).

Дослідження схвалене Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О. О. Богомольця Міністерства освіти і науки України (витяг з протоколу № 172 від 22.05.2023 р.).

Дані КПКТ черепа у вигляді файлів формату DICOM імпортували у програмне забезпечення Mimics 3-Matic (Materialise) для подальшої сегментації. Засобами програмного пакету SolidWorks створили імітаційну твердотільну 3D модель черепа. У моделі відобразили верхню та нижню щелепи і зубні ряди, але для спрощення розрахунків нехтували структурними та механічними особливостями періодонтальної зв'язки та фолікулів зубних зачатків, крім того, кортикальний шар відтворили як однорідне тверде тіло зі сталою товщиною в 1 мм на усіх анатомічних ділянках. Препроцесинг моделі проводили в програмному середовищі ANSYS 12.1 (ANSYS, Inc., Southpointe 275 Technology Drive, Canonsburg, PA 15317, США). Для кожного елемента багатокомпонентної моделі створили відповідні об'єми з подальшим призначенням біомеханічних пружних властивостей матеріалів. У напівавтоматичному режимі згенерували скінчено-елементну сітку на основі тетраедричних та гексагональних елементів, розміри яких не перевищували 1 мм. Для підвищення точності розрахунків сітку згущували в ділянках зі складною геометрією та в зонах підвищених градієнтів напруження. Для розрахунків обрали модель зі сіткою Medium (Orthogonal quality 0,97055, Skewness 0,077285), розмір СЕ на ділянках згущення сітки при цьому варіював від 0,01 мм до 0,5 мм. У якості основних пружних констант кортикального і губчастого шарів кістки використовували дані, отримані з власних вимірювань коефіцієнта Гаунсфілда за даними КПКТ-сканів черепа (табл. 1). Для спрощення розрахунків кісткову тканину визначили як суцільну, гомогенну (в межах кортикального та губчастого шару), лінійно-еластичну та ізотропну.

Таблиця 1. Фізичні властивості тканин

Структурні елементи імітаційної моделі	Модуль Юнга, Е, МПа	Коефіцієнт Пуассона, ν
Кортикальний шар кісток щелепи	2985,9	0,35
Губчатий шар кісток щелепи	310	0,4
Зуб	20000	0,3

Розрахунковій моделі задали граничні умови закріплення та навантаження: жорстке закріплення по площині черепа та шийних хребців, а також припущення, що під дією гравітаційного навантаження та навантаження при змиканні щелеп, череп не виконує ротаційних рухів у сагітальній та вертикальній площинах; верхній та нижній ряд зубів не знаходяться в жорсткому контакті між

собою, а зуби можуть мати мікропереміщення (не більше 0,01 мм).

Силу, що відповідає силі тиску язика, у відповідних зонах верхньої та нижньої щелеп при його звичайному об'ємі (модель 1) і збільшенні об'єму на 25 % (модель 2), задавали на основі даних отриманих при біомеханічному експериментальному дослідженні (табл. 2).

Таблиця 2. Показники сили тиску (F, Н) язика у відповідних зонах верхньої та нижньої щелепи при експериментальному дослідженні

Зона	Сила, Н	
	100 %	125 %
Середня третина піднебінної поверхні центральних різців	0,3	4,5
Крайова частина ясен піднебінної поверхні центральних різців	0,2	6,4
Середня третина язикової поверхні центральних різців	1,2	5,1
Середня третина язикової поверхні моляра	0,5	3,4
Крайова частина ясен язикової поверхні центральних різців	1,1	7,7
Крайова частина ясен язикової поверхні ікла	0,5	1,5
Крайова частина ясен язикової поверхні моляра	0,8	4,1

Розрахунки НДС створеної моделі в квазістатичній постановці задачі здійснювали у програмному пакеті ANSYS методом СЕ. При розрахунку моделі: визначали деформаційну здатність системи, як максимальне переміщення вузлів моделі у відтворених умовах навантаження (Total Deformation), описували характер розподілу напружень (Equivalent stress) та деформацій (Equivalent elastic strain). Також установлювали їх градієнти і максимальні значення на клінічно важливих ділянках.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За відтворених умов навантаження на моделі встановили незначні напруження і деформації. Зважаючи на статичний характер навантаження, їх значення полягають у здатності впливати на ріст і розвиток кісток обличчя, сприянні формування трабекулярної сітки і остеонної структури щелеп згідно з законом Вольфа. Навантаження прикладені на ділянках альвеолярних відростків і зубів верхньої та нижньої щелеп, перерозподілялися на весь лицевий і, меншою мірою, мозковий череп, визначаючи складний НДС біомеханічної системи (модель 1). На моделі зі збільшеним на 25 % об'ємом язика (модель 2) показники НДС були більшими (рис. 1).

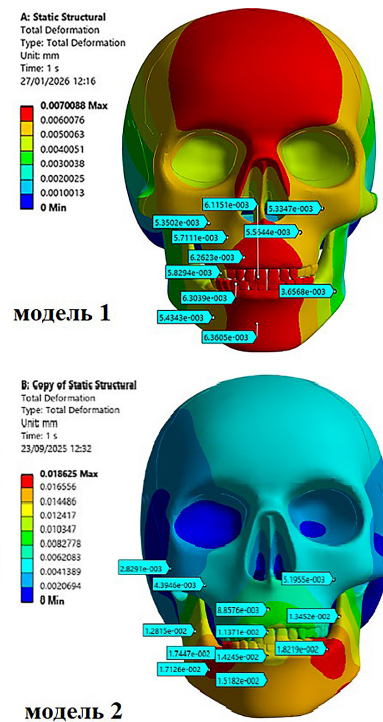


Рисунок 1. Переміщення вузлів моделей ЩЛД (Total Deformation) при звичайному (модель 1) та збільшеному на 25 % об'ємі язика (модель 2) у формі кольорових градієнтів

Переміщення вузлів моделі ЩЛД у векторній формі відображають роль тиску язика у рості обличчя у вертикальному (вниз) і сагітальному

(вперед) напрямках при звичайному об'ємі язика (модель 1) та при його збільшенні на 25 % (модель 2) (рис. 2).

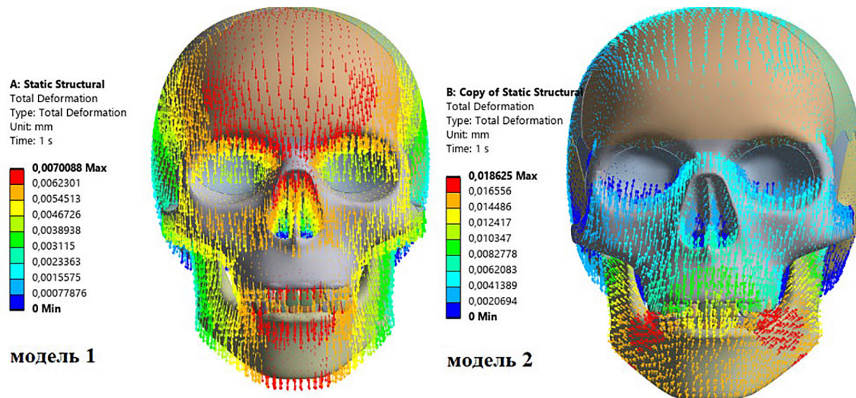


Рисунок 2. Переміщення вузлів моделей ЩЛД (Total Deformation) при звичайному (модель 1) та збільшеному на 25 % об'ємі язика (модель 2) у векторній формі

При звичайному об'ємі язика патерн переміщення вузлів моделі, зумовлений його тиском, відповідав нормальному вектору росту обличчя у віковому періоді. Саме вони мають вирішальне значення для росту і розвитку, але величина напружень виявлялась незначною. Ділянками максимальної концентрації напружень були: зони фронтальної ділянки верхньої щелепи вздовж нижнього і латерального країв грушоподібного отвору, основи носової перегородки, крило-щелепних швів, симфізу, тіла і зовнішньої косої лінії нижньої щелепи, а також основи і шийки виросткового відростку. Також концентрацію напружень відзначали біля основи виличної дуги, перенісся, на ділянці вилично-лобного з'єднання та альвеолярних відростках щелеп,

особливо у зоні фронтальної групи зубів (рис. 3, табл. 3). Основні концентрації напруження за умови збільшення об'єму язика на 25 % і відповідному збільшенні навантаження виникали у альвеолярному відростку, переважно в ділянці шийки зубів, що може призводити до їх зміщення. Крім того, напруження розповсюджувалося та концентрувалося в ділянках, які асоціюються з зонами росту щелеп. Ділянками максимальної концентрації напружень були: точка у проекції підборідного отвору, задня третина зовнішньої поверхні тіла, ближче до кута нижньої щелепи, найбільш увігнута точка профілю передньої стінки альвеолярного відростку верхньої щелепи та медіанний край виличної кістки або нижній медіальний край орбіти (табл. 3, рис. 3).

Таблиця 3. Показники сили тиску (F, H) язика у відповідних зонах верхньої та нижньої щелепи при експериментальному дослідженні

Зони вимірювання	модель 1, МПа	модель 2, МПа	%
Виличний відросток на рівні вилично-щелепного шва	0.018	0.108	600
Місце перетину компактних пластинок дна гайморової пазухи та вилично-альвеолярного гребня	0.005	0.072	1440
Місце з'єднання компактної пластинки горба верхньої щелепи та клиноподібної кістки	0.009	0.081	900
Найбільш увігнута точка носолобного контрфорсу	0.014	0.205	1464
Піднебінний шов	0.021	0.175	833
Носова перегородка	0.013	0.102	784,6
Найбільш увігнута точка профілю передньої стінки альвеолярного відростку верхньої щелепи	0.027	0.293	1085
Скроневий відросток виличної кістки	0.052	0.25	480,7
Медіанний край виличної кістки або нижній медіальний край орбіти	0.02	0.282	1410
Найбільш увігнута точка на передньому контурі основи нижньої щелепи	0.071	0.272	383
Найбільш виступаюча точка підборідного виступу	0.028	0.136	485,7
Точка у проекції підборідного отвору	0.142	0.723	509

Таблиця 3. Продовження

Зони вимірювання	модель 1, МПа	модель 2, МПа	%
Задня третина зовнішньої поверхні тіла, ближче до кута нижньої щелепи	0.097	0.568	585,6
Шийка виросткового відростку нижньої щелепи	0.077	0.448	581,8

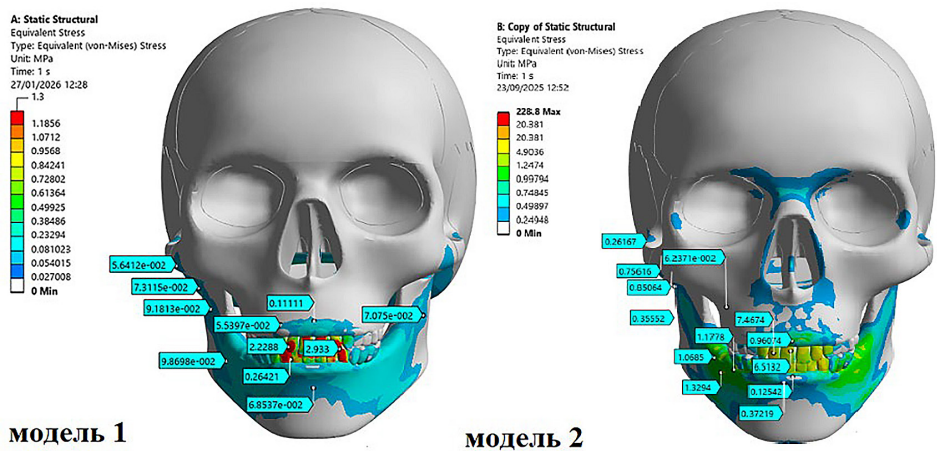


Рисунок 3. Значення показників НДС на моделях ЩЛД у відповідних зонах верхньої та нижньої щелеп при звичайному (модель 1), збільшеному на 25 % об’ємі язика (модель 2) та % збільшення напруження

Максимальні значення показників НДС на моделях ЩЛД у відповідних зонах при збільшенні об’єму язика на 25 % зросли на верхній щелепі в 5,2 разів, на нижній – в 9,7 разів, а загальні – в 6,5 разів (рис. 4).

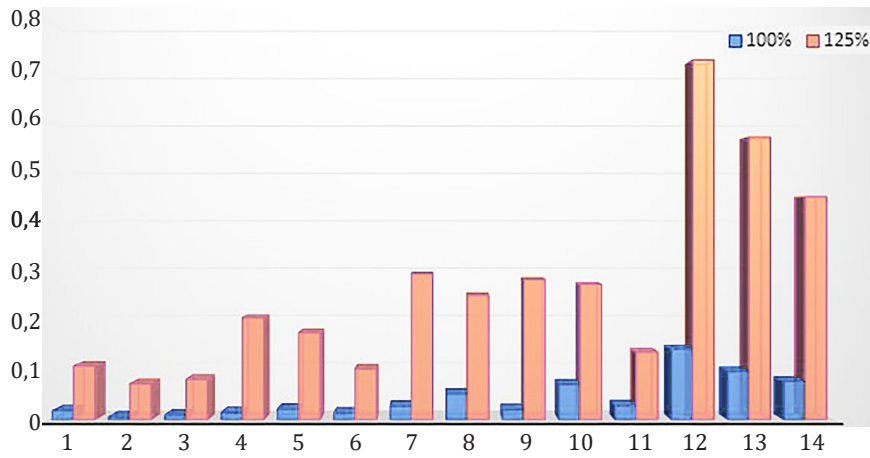


Рисунок 4. Графічне зображення показників НДС на моделях ЩЛД у відповідних зонах при звичайному (модель 1) та збільшеному на 25 % (модель 2) об’ємі язика у зонах вимірювання

НДС системи якісно змінився у бік збільшення переміщень вузлів нижньої щелепи, а саме: сагітальних та зовнішніх трансверзальних, за відсутності збільшення трансверзальних переміщень вузлів верхньої щелепи. Також відмітили характерні зміни векторів переміщень вузлів середньої зони обличчя від напрямку зверху вниз (за годинниковою стрілкою) до напрямку знизу вверх (проти годинникової стрілки). Подібний характер переміщень в умовах статичного навантаження сприяє формуванню скелетного мезіального (за рахунок

переважного росту нижньої щелепи), перехресного (за рахунок звуження верхньої щелепи) та відкритого (за рахунок зміни векторів переміщень вузлів середньої зони обличчя) прикусів. Величина напружень і деформацій на ділянках їх концентрації при цьому збільшувалась, переважно на ненавантажених ділянках середньої зони обличчя, але при цьому залишалась на порядок нижчою ніж напруження пов’язані із пережовуванням їжі. Їх найбільші значення спостерігалися на ділянці нижньої щелепи, зокрема на ділянці тіла, зовнішньої косої лінії

та виросткового відростка. Максимальні значення еластичних деформацій на моделі ЩЛД при збільшенні об'єму язика на 25 % сягали 0,001 (рис. 5).

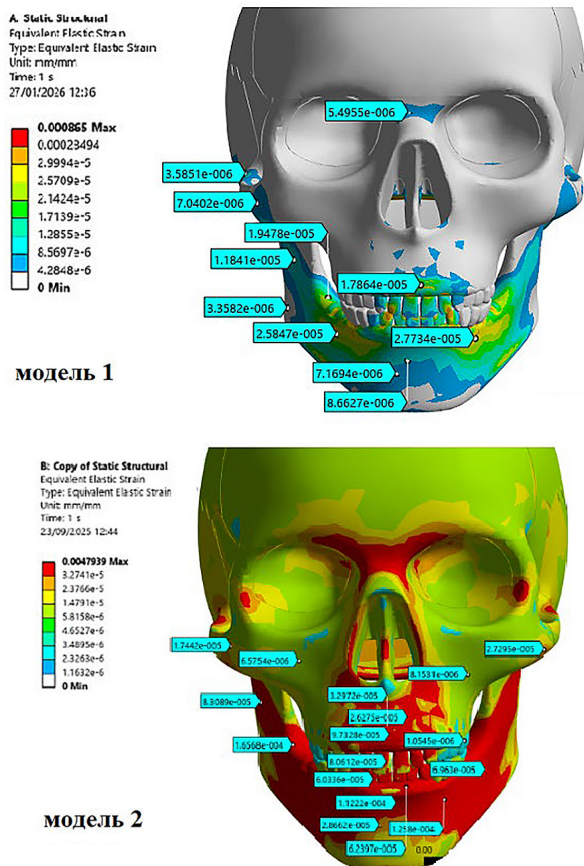


Рисунок 5. Максимальні значення еквівалентних еластичних деформацій (Equivalent elastic strain) на моделях ЩЛД при звичайному (модель 1) та збільшеному на 25 % об'ємі язика (модель 2)

ОБГОВОРЕННЯ

Скорочення м'язів язика і його тонус, а також тиск на оточуючі кісткові структури, чинять значний вплив на формування нормальних патернів росту кісток ЩЛД, особливо в період тимчасового та змінного прикусів. У старшому віці значущість надмірних концентрацій у певній мірі нівелюється, вони будуть більше мати значення у зміні внутрішньої кісткової структури, ніж впливати на зміну її форми та об'єм [19].

Для попередження формування зубощелепних деформацій (ЗЩД) потрібно виключити надмірний тиск язика, особливо на фронтальну групу зубів. Вплив статичних навантажень, зумовлених його тиском, найяскравіше проявляється в клінічних випадках, пов'язаних із його збільшенням – макроглісією, яка зазвичай має зв'язок із мезіальним та відкритим прикусом [5-11, 20]. Хоча тиск язика та напруження, зумовлені його фізіологічним тонусом, є значно нижчими за жувальні навантаження,

вони діють постійно і носять квазістатичний характер, що за законом Вольфа суттєво впливає на характер адаптивної перебудови кістки і формування її внутрішньої архітекtonіки на різних рівнях структурної організації. Навіть невеликі, але тривалі аномальні напруження можуть викликати спрямовану перебудову, формуючи ЗЩД. Розрахунки НДС мають це враховувати, використовуючи відмінні механічні властивості дитячої кістки [21].

Використання методу скінченних елементів дозволяє точно описати неперервні, пружні та нестисливі властивості ЩЛД. Крім того, це дозволяє, за допомогою поняття елемента, приписувати певні біомеханічні властивості окремим ділянкам структури [12-18].

Отримані результати демонструють очевидний тренд локалізації максимальних значень НДС та можуть пояснювати вплив язика у формуванні ЩЛД та ЗЩД, але потребують більш глибокого аналізу, зважаючи на спрощення та апроксимації застосовані в процесі моделювання. Слід зазначити, що отримані у дослідженні значення НДС лише вказують на тренд локалізації тиску язика на оточуючі тканини порожнини рота, напрямки ймовірних переміщень та % збільшення напруження при збільшенні об'єму язика. Абсолютні значення отриманих показників потребують валідації в натурних експериментах і клінічних дослідженнях.

ВИСНОВКИ

1. Надмірна концентрація напружень викликає інтенсивну перебудову в зонах, що відповідають за опозиційний ріст, особливо у ділянках симфізу, тіла і зовнішньої косої лінії, а також основи і шийки виросткового відростка, що проходить зверху вниз і спереду назад по довжині нижньої щелепи, а також із її внутрішньої сторони, де слід очікувати суттєвих змін у формуванні альвеолярного відростка із превалюванням росту в передній ділянці, а з рештою, за умови передачі напруження від нижніх зубів на верхні, зміни їх положення. Максимальні переміщення вузлів моделі на нижній щелепі при збільшенні об'єму язика на 25 % зростали в 9,7 разів.

2. Із урахуванням того, що наявний вплив надмірних сил, основною точкою прикладання яких на верхній щелепі є фронтальна ділянка вздовж нижнього і латерального країв грушоподібного отвору, основа носової перегородки, крило-щелепні шви, основа виличної дуги, перенісся, ділянка вилично-лобного з'єднання та альвеолярний відросток у зоні фронтальної групи зубів, частіше за все буде спостерігатися видовження щелепи та формування протрузії. У бічних ділянках напруження менші, що зумовлює тенденцію до звуження щелепи, адже за менших напружень у ділянці серединно-сагітального шва трансверзальний ріст на відміну від

сагітального стимулюється менше. Максимальні переміщення вузлів моделі на верхній щелепі при збільшенні об'єму язика на 25 % зростали в 5,2 разів. 3. Максимальні значення показників НДС на моделях ЩЛД у відповідних зонах при збільшенні об'єму язика на 25 % зростали в 6,5 разів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Встановлені нами особливості НДС можуть пояснювати деформації, але потребують більш глибокого аналізу зважаючи на спрощення та апроксимації в процесі моделювання.

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

Автори гарантують, що не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

REFERENCES

- [1] Wang L, You X, Zhang L, Zhang C, Zou W. Mechanical regulation of bone remodeling. *Bone Res.* 2022 Feb;10(1):16. doi: 10.1038/s41413-022-00190-4.
- [2] Liu P, Tu J, Wang W, Li Z, Li Y, Yu X, Zhang Z. Effects of mechanical stress stimulation on function and expression mechanism of osteoblasts. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Feb;10:830722. doi: 10.3389/fbioe.2022.830722.
- [3] Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res.* 2022;10:48. doi: 10.1038/s41413-022-00219-8.
- [4] Brachetta-Aporta N, Toro-Ibacache V. Differences in masticatory loads impact facial bone surface remodeling in an archaeological sample of South American individuals. *Journal of Archaeological Science.* 2021;38:103034. doi: [10.1016/j.jasrep.2021.103034](https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2021.103034).
- [5] Melnyk AO, Kaniura OA, Filonenko VV. [Macroglossia: signs, symptoms, methods of diagnostic and treatment, influence on the formation of dentognathic deformations]. *Bulletin of dentistry.* 2024;4(129):164–173. doi: [10.35220/2078-8916-2024-54-4.30](https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.30). [In Ukrainian].
- [6] Ruan WH, Su JM, Ye XW. Pressure from the lips and the tongue in children with class III malocclusion. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007;8(5): 296–301. doi: 10.1631/jzus. 2007.B0296.
- [7] Mehra S, Saxena S, Pansotra S, Puri J, Mohammed K, Saha S, Gupta S, Kumar S. Correlation between tongue morphology and dental arch dimensions in skeletal class I and class II malocclusions: a cephalometric study. *Cureus.* 2025;17(3):e80946. doi: 10.7759/cureus.80946.
- [8] Nakamaru M, Aoyama N, Koizumi S, Komaki M, Yamaguchi T. Soft-tissue facial profile is associated with tongue pressure in adults: a cross-sectional study. *Cureus.* 2025 Oct;17(10):e95200. doi: 10.7759/cureus.95200.
- [9] Yu M, Gao X. Tongue pressure distribution of individual normal occlusions and exploration of related factors. *J Oral Rehabil.* 2019;46(3):249–256. doi: 10.1111/joor.12741.
- [10] Gildener-Leapman N, Meyers A, González B. Macroglossia. 2024. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/873658-overview#a10>
- [11] Núñez-Martínez PM, García-Delgado C, Morán-Barroso VF, Jasso-Gutiérrez L. Macroglossia congénita: características clínicas y estrategias de tratamiento en la edad pediátrica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México.* 2016;73(3):212–216. doi: [10.1016/j.bmhime.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.bmhime.2017.08.003).
- [12] Singh D, Fatima K, Gandhi A, Tripathi T, Rai P. Finite element analysis - A biomechanical tool in orthodontics [Internet]. *IP Indian J Orthod Dentofacial Res.* 2024;10(1):11–15. doi: [10.18231/j.ijodr.2024.003](https://doi.org/10.18231/j.ijodr.2024.003).
- [13] Bandela V, Kanaparthi S. Finite Element Methods and Their Applications. In: *Finite Element Analysis and Its Applications in Dentistry.* Edited by Baccouch M. IntechOpen. 2021doi: 10.5772/intechopen.94064
- [14] Hetzler S, Rues S, Zenthöfer A, Rammelsberg P, Lux CJ, Roser CJ. Finite Element Analysis of Fixed Orthodontic Retainers. *Bioengineering.* 2024; 11(4):394. doi: [10.3390/bioengineering11040394](https://doi.org/10.3390/bioengineering11040394)
- [15] Malanchuk VO, Kryshchuk MH, Kopchak AV. [Simulation computer modeling in maxillofacial surgery]. Kyiv: Askaniia; 2013, 231 p. [In Ukrainian].
- [16] Al Hamdany AK, Hasan LA, Alrawi MNA, Alhajar EHK. PowerScope 2 functional appliance: A 3D finite element simulation of its action on the mandible. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2023 Mar-Apr;13(2):299–305. doi: 10.1016/j.jobcr.2023.02.014.
- [17] Kwon YJ, Kim JG, Lee W. A framework for effective face-mask contact modeling based on finite element analysis for custom design of a facial mask. *PLoS One.* 2022 Jul;17(7):e0270092. doi: 10.1371/journal.pone.0270092.
- [18] Park S, Park J, Kang I, Lee H, Noh G. Effects of assessing the bone remodeling process in biomechanical finite element stability evaluations of dental implants. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022 Jun;221:106852. doi: 10.1016/j.cmpb.2022.106852.

- [19] Deshkar M, Thosar NR, Kabra SP, Yeluri R, Rath NV. The influence of the tongue on the development of dental malocclusion. *Cureus*. 2024 May;16(5):e61281. doi: 10.7759/cureus.61281.
- [20] Valentim AF, Furlan RM, Perilo TV, Motta AR, Casas EB. Relationship between perception of tongue position and measures of tongue force on the teeth. *CoDAS*. 2016;28(5):546–550. doi: 10.1590/2317-1782/20162015256.
- [21] Mao JJ, Nah HD. Growth and development: hereditary and mechanical modulations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004 Jun;125(6):676–89. doi: 10.1016/j.ajodo.2003.08.024. PMID: 15179392.

A.O. Melnyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9397-5445>

I.A. Lazarev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-4725-664X>

O.A. Kaniura

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-6926-6283>

A.V. Kopchak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-3272-4658>

V.V. Filonenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-1060-9058>

Comparative analysis of the stress-deformation state of the maxillofacial region under the action of static loads caused by tongue pressure in normal and with an increase in its size

Background. Mechanical stress, which bone tissues receive, including under the influence of tongue pressure, has an important impact on their metabolism. Determination of the vector (tensor) of deformation, as well as the nature of stresses arising in the jaw growth zones can be carried out using simulation computer modeling based on the finite element method.

Aim: to conduct a comparative analysis of calculations of the stress-strain state of the patient's maxillofacial region using the finite element method.

Materials and methods. The research was based on the creation and calculations of mathematical models of the facial skull. The maximum displacement of the model nodes under the reproduced loading conditions (Total Deformation) was determined, and the nature of the distribution of stresses (Equivalent stress) and deformations (Equivalent elastic strain) was described with its normal tongue volume (model 1) and an increase in volume by 25% (model 2).

Results. With a normal tongue volume, the pattern of movement of the model nodes due to its pressure corresponded to the normal facial growth vector in the age period. They are crucial for growth and development, but the magnitude of the stresses was insignificant. The stress-strain state of the system qualitatively changed towards an increase in the displacements of the lower jaw nodes, namely, sagittal and external transverse, in the absence of an increase in the transverse displacements of the upper jaw nodes. We also noted characteristic changes in the displacement vectors of the nodes of the middle zone of the face from the top down (clockwise) to the bottom up (counterclockwise). A similar nature of the displacements under static loading conditions contributes to the formation of skeletal mesial (due to the predominant growth of the lower jaw), cross (due to the narrowing of the upper jaw) and open (due to changes in the displacement vectors of the nodes of the middle zone of the face) bites.

Conclusions. The maximum displacements of the model nodes on the upper jaw increased by 5.2 times with an increase in the volume of the tongue by 25%, on the lower jaw – by 9.7 times, and overall – by 6.5 times.

Keywords: Bone Tissue, Tongue, Upper Jaw, Lower Jaw, Bite.

**D.O. Komarov***Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-2364-1962>**O.Yu. Stoian**Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0005-1672-6142>

Enzyme markers of periodontal tissue remodeling activity and the immunological profile of saliva in adolescents with juvenile idiopathic arthritis

Background. Analysis of oral fluid parameters in patients with inflammatory periodontal diseases and juvenile idiopathic arthritis (JIA) may help to identify new markers in gingivitis diagnostics.

Aim: to investigate the levels of acid and alkaline phosphatases, immunoglobulins of class A, M, G in oral fluid and the value of the mineralization index in adolescents with JIA, depending on the basic medical support of the disease, JIA subtype, the state of individual oral hygiene and the intensity of gingival inflammation.

Materials and methods. 80 children aged 10 to 17 years with JIA and 20 adolescents without comorbidities were included in the research. Basic dental examination with plaque staining, assessment of inflammation severity using the PMA index, and oral fluid sampling to determine acid and alkaline phosphatase activity, mineralization index, and Ig A, M, and G titers were performed. The participants were classified into five categories depending on: presence or absence of JIA, type of basic pharmacological therapy (patients whose treatment regimen includes methotrexate (MTX) at a dosage of ≤ 15 mg ($n = 43$), greater than 15 mg ($n = 18$), or a combination of MTX and adalimumab ($n = 19$) and the control group ($n = 20$)), JIA subtype (polyarticular RF+ ($n = 29$) and RF- ($n = 10$), undifferentiated ($n = 5$), oligoarticular ($n = 24$), enthesitis-associated ($n = 12$), and comparison group ($n = 20$)), level of individual oral hygiene based on the PHP index values (excellent ($n = 3$), good ($n = 28$), satisfactory ($n = 37$) and poor ($n = 12$)), and level of gingival inflammation according to the value of the PMA index (mild gingivitis ($n = 52$) and moderate ($n = 28$)) (the last two classifications were applied only to patients with JIA).

Results. The presence of JIA, its subtype, and the pharmacological treatment do not affect the activity of acid and alkaline phosphatase, the value of the mineralization index, IgA and M titers, but they do affect the IgG titer: patients with JIA, those undergoing treatment with MTX ≤ 15 mg and adalimumab, and those with oligoarticular JIA had higher IgG titers compared to the control group by 1.57, 1.6 and 1.8 times, respectively. No influence of gingival inflammation severity or individual oral hygiene status on the analyzed indicators was found among patients with JIA.

Conclusion. The identified patterns contribute to the expansion of existing knowledge on the course of inflammatory periodontal diseases in the context of JIA and may serve as a basis for developing targeted dental prevention programs for this patient group.

Keywords: Adolescents, Oral Fluid, Idiopathic Arthritis, Acid Phosphatase, Alkaline Phosphatase, Immunoglobulin.

Background. Responding to the challenges of today, one of the key vectors of modern dentistry development is currently the study of the state of periodontal tissues in patients with general somatic diseases. Thus, Kapila YL emphasizes the presence of multi-link cross-links and factors that connect the main periodontal diseases and systemic diseases and conditions [1].

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease with unknown etiology, which manifests in childhood and is characterized by damage to peripheral joints [2]. The features of its course certainly arouse interest among dental scientists in the context of determining the state of periodontal tissues in patients with JIA and encourage the

Suggested Citation:

Komarov DO, Stoian OYu. Enzyme markers of periodontal tissue remodeling activity and the immunological profile of saliva in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Med Sci Ukr. 2026;22(1):125–32. DOI: 10.32345/2664-4738.1.2026.15

*Corresponding author (dr.dmytrokomarov@gmail.com)



search for potential risk factors that can be used as predictors of the development of severe forms of inflammatory processes in the gums of this patient category.

The analysis of literature data performed by Tang J *et al.* aimed to demonstrate the impact of JIA on the state of periodontal tissue, revealing that patients in this category are more prone to dental plaque deposition and have a higher risk of gingivitis and periodontitis [3].

In our opinion, the above trends highlight the necessity of saliva analysis in patients with JIA in the context of searching for potential biomarkers of periodontal disease development, and the obtained data can be used during the development of a comprehensive dental prevention program for this category of patients.

Koppolu P. *et al.* (2021) describe the mechanism of the body's reaction to the development of periodontal tissue pathology mainly by enzymes produced by various inflammatory and bacterial cells, resulting in tissue degradation. Acid and alkaline phosphatases titers are known biomarkers to be changed in patients with periodontal diseases [4].

Sur L.M. *et al.* (2019) defined JIA as a "classic" autoimmune process [5], which allows us to assume the presence of potential changes in the immunoglobulin profile of saliva in this category of patients. Therefore, the study of these indicators is relevant and may contribute to expanding the understanding of the features of the course of inflammatory processes in periodontal tissues in patients of this group.

Aim: to investigate the levels of acid and alkaline phosphatases, immunoglobulins of class A, M, G in oral fluid and the value of the mineralization index in adolescents with JIA, depending on the basic medical support of the disease, JIA subtype, the state of individual oral hygiene and the intensity of gingival inflammation.

MATERIALS AND METHODS

The study was performed at the Department of Pediatric Cardiorheumatology of the State Institution "Institute of Child and Adolescent Health" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 80 children aged 10 to 17 years with JIA who take specific medications according to the protocols in the specialty "Pediatric Cardiorheumatology" were included in this research. The control group consisted of 20 adolescents without general somatic pathology. At the stage of involvement in the study, all participants, their parents or caregivers filled out and signed a voluntary informed consent to participate in research. The study design was reviewed and approved by the Bioethics Commission of Kharkiv National Medical University (protocol №2 from October 12, 2022)

Each participant underwent a basic dental examination with supragingival plaque dyeing using Shiller-Pysarev colouring solution with assessment of the level of individual hygiene using the Patient Hygiene Performance (PHP) index. The index value corresponded to

one of four levels of oral hygiene: 0 – excellent level, from 0.1 to 1.7 – good, from 1.8 to 3.4 – satisfactory, and more – poor. The intensity of gingival inflammation was assessed using the papillary-marginal-alveolar index PMA (in the Parma modification). The obtained percentage value of the index corresponded to the following levels of intensity of the inflammatory process in the gums: up to 30% – mild degree of gingivitis, 31–50% – moderate, and more – severe degree of gingivitis.

To determine the level of acid and alkaline phosphatases, immunoglobulins of classes A, M, and G, unstimulated saliva was collected by passive salivation from 9 to 12 o'clock. Patient preparation consisted of instructions to avoid drinks and foods with a high content of sugar, acids or caffeine before the investigation, to avoid the meal an hour before the study and to rinse the oral cavity 10 minutes before the collection of biological material. Within 30 minutes after collection, samples were frozen and stored at -80°C immediately before analysis [6]. Analysis of the content of acid and alkaline phosphatases, immunoglobulins of classes A, M and G was carried out using the reagent set "Alkaline phosphatase-kin. SpL", "Acid phosphatase-kin. SpL" and "Ig A, M, G-IFA" (LLC "Laboratory Granum", Kharkiv, Ukraine). The mineralization index was calculated by dividing the alkaline phosphatase concentration by the acid phosphatase value for each study participant [7]. The statistical data set was processed in the STATISTICA 10.0 program.

The distribution of participants in the study occurred five times. Within the first distribution, two groups were created according to the presence (n=80) or absence (n=20) of JIA in the patient. The second division concerned the basic medical support of the rheumatological disease: adolescents undergoing a course of treatment with methotrexate (MTX) in a dosage of less than or equal to 15 mg (n=43) and greater than this dosage (n=18), patients whose treatment regimen includes MTX and adalimumab (n=19) and the control group (n=20). The third distribution into groups was based on variants of the course of rheumatological disease: polyarticular rheumatoid factor (RF) negative (RF-) (n=10), polyarticular rheumatoid factor positive RF+ (n=29), enthesitis-associated (n=12), undifferentiated (n=5), oligoarticular (n=24) subtypes of JIA and a group of healthy individuals (n=20). The last two divisions were carried out within the group of patients with JIA. Based on the results of the assessment of the level of individual oral hygiene using the PHP index, 4 groups were formed: with excellent (n=3), good (n=28), satisfactory (n=37) and poor (n=12) levels of oral hygiene. According to the results of the analysis of the PMA index, the following groups were formed: JIA patients with mild gingivitis (n=52) and moderate gingivitis (n=28). In each of the distributions presented above, patients were comparable by sex and age.

To analyse the nature of the distribution of quantitative characteristics in the analyzed samples, the Shapiro-Wilk (*W* test) and Kolmogorov-Smirnov methods were used. In case of declining the theory of normality of the data distribution in the sample, data was presented in the format of the median and interquartile range *Me* (*Lq*; *Uq*). The analysis of the presence of statistically significant differences in quantitative values in independent groups was carried out as follows: in the case of comparison of two groups – using the Mann-Whitney *U*-test (UMV), in the case of three or more groups, the Kruskal-Wallis *H*-test was used with posterior pairwise comparisons using UMV. The results obtained were considered statistically significant with $p < 0.05$, with an adjusted value for multiple comparisons using the corrections Holm-Bonferroni and Benjamini-Hochberg. Correlation analysis was performed using Spearman's rank correlation test. The correlation was assessed as

direct or inverse, its strength was assessed according to the modulus of the *r* value: less than 0.2 – very weak, up to 0.5 – weak, less than 0.7 – medium, up to 0.9 – high, greater than 0.9 – very high.

RESULTS AND DISCUSSION

The analysis of oral fluid in patients with JIA compared with children without concomitant general somatic pathology did not reveal statistically significant differences between the activity of acid and alkaline phosphatase, the value of the mineralization index and the titers of IgA and IgM. At the same time, the UMV test with $p = 0.001$ allows us to conclude that in this study adolescents with JIA had an IgG titer 1.54 times higher compared to children in the control group, which in our opinion can be regarded as a marker of increased activity of the non-specific defense system of periodontal tissues against infections caused by periodontal pathogens (Table 1).

Table 1. Immunological profile of oral fluid and main biochemical markers of bone tissue activity in children with JIA and the control group

	Patients with JIA (n = 80)	Controls (n = 20)	p UMV
Alkaline phosphatase U/L	17,050 (14,300;24,250)	15,400 (12,100;19,250)	0,36
Acid phosphatase U/L	9,750 (0,988;1,468)	10,625 (8,075;22,500)	0,54
Mineralization index, c.u.	1,800 (0,976;2,805)	1,542 (0,643;1,965)	0,13
Ig A, g/L	0,920 (0,715;1,335)	0,797 (0,680;1,326)	0,80
Ig M, g/L	0,598 (0,485;0,846)	0,520 (0,398;0,707)	0,13
Ig G, g/L	6,848 (5,306;11,554)	4,450 (2,318;7,132)	0,001

The Spearman rank correlation test allowed us to distinguish the following correlations in the group of patients with JIA: a direct relationship of average activity between acid and alkaline phosphatase titers was observed ($r = 0.502$, $p < 0.05$), a direct weak relationship between alkaline phosphatase concentration and IgG level ($r = 0.246$, $p < 0.05$), an inverse high correlation between acid phosphatase level and mineralization index value ($r = -0.77$, $p < 0.05$), a weak direct correlation between acid phosphatase level and IgG titer ($r = 0.28$, $p < 0.05$). Also, within the framework of the analysis, a direct weak correlation between IgA and IgM levels was detected ($r = 0.312$, $p < 0.05$).

In the control group of children and adolescents, the following relationships were found: a direct medium correlation between the levels of acid and alkaline phosphatase ($r = 0.66$, $p < 0.05$), the level of alkaline phosphatase and IgG ($r = 0.52$, $p < 0.05$), an inverse weak correlation between the levels of acid phosphatase and the value of the mineralization index ($r = -0.44$, $p < 0.05$) and direct medium-strength correlations between the level of acid phosphatase and the value of IgG ($r = 0.637$, $p < 0.05$) and the titers of IgA and IgM ($r = 0.52$, $p < 0.05$).

At the next stage of the study, the analyzed indicators were studied depending on the basic medical support. As a result, we did not find a pronounced effect of the drugs used in the treatment of JIA on the titers of acid and alkaline phosphatase, the value of the mineralization index and the activity of IgA and IgM.

However, the results of the Kruskal-Wallis test *H* (3, $N = 100$) = 14.65, $p = 0.0021$ state a statistically significant effect of the basic medical support on the value of IgG. A series of posterior pairwise comparisons using UMV allows us to conclude that patients who are treated with MTX at a dosage of less than or equal to 15 mg demonstrate, on average, 1.57 times higher IgG titers compared to the values obtained in the control group. Patients treated using adalimumab demonstrate 1.6 times higher values of the above-mentioned indicator compared to adolescents without somatic pathology. The obtained results indicate that patients undergoing treatment with the above-mentioned drugs demonstrate increased activity of the periodontal tissue protection system against periodontal pathogens compared to that of children in the control group (Table 2). A series of Spearman rank correlation tests was conducted to search for correlations between quantitative indicators. Thus, patients undergoing treatment with MTX ≤ 15 mg had a direct correlation of medium strength between the concentrations of acid and alkaline phosphatase in the oral fluid of patients in this group ($r = 0.55$, $p < 0.05$), a high inverse correlation was found between acid phosphatase titers and the value of the mineralization index, a direct weak correlation between the value of the mineralization index and the values of Ig A ($r = 0.3$, $p < 0.05$) and Ig M ($r = 0.375$, $p < 0.05$), as well as directly between IgM and IgA titers ($r = 0.338$, $p < 0.05$).

Table 2. Immunological profile of oral fluid and main biochemical markers of bone tissue activity depending on the type of JIA drug therapy

	Alkaline phosphatase U/L	Acid phosphatase U/L	Mineralization index, c.u.	Ig A, g/L	Ig M, g/L	Ig G, g/L
JIA patients, taking MTX ≤ 15 mg (n = 43)	17,600 (14,300;34,100)	9,750 (6,000;29,250)	1,907 (0,976;2,724)	0,826 (0,688;1,220)	0,533 (0,460;0,822)	7,006 (5,586;11,623)
JIA patients, taking MTX > 15 mg (n = 18)	16,500 (14,300;20,900)	8,125 (5,750;18,500)	2,011 (0,907;3,300)	1,081 (0,793;2,178)	0,694 (0,511;0,862)	5,809 (2,676;9,861)
JIA patients, taking MTX and adalimumab (n = 19)	17,600 (9,900;24,200)	11,000 (6,500;21,500)	1,304 (0,900;2,558)	0,927 (0,733;1,331)	0,635 (0,450;0,948)	7,231 (5,383;12,854)
Controls (n = 20)	15,400 (12,100;19,250)	10,625 (8,075;22,500)	1,542 (0,643;1,965)	0,797 (0,680;1,326)	0,520 (0,398;0,707)	4,450 (2,318;7,132)
Kruskal- Wallis test	p = 0,499	p = 0,76	p = 0,296	p = 0,54	p = 0,26	p = 0,0021
A series of posterior tests for Ig G: $p_{\text{MTX} \leq 15 \text{ mg} - \text{MTX} > 15 \text{ mg}} = 0,067$; $p_{\text{MTX} \leq 15 \text{ mg} - \text{adalimumab}} = 0,939$; $p_{\text{MTX} \leq 15 \text{ mg} - \text{controls}} = 0,0004^*$; $p_{\text{MTX} > 15 \text{ mg} - \text{adalimumab}} = 0,107$; $p_{\text{MTX} > 15 \text{ mg} - \text{controls}} = 0,169$; $p_{\text{adalimumab} - \text{controls}} = 0,0054^*$ * – statistically significant p value corrected using Holm-Bonferroni method.						

In the group of patients whose treatment regimen used MTX > 15 mg, the following correlations were found: direct relationships of medium strength between IgG and alkaline phosphatase titers ($r = 0.556$, $p < 0.05$) and IgA and IgM concentrations ($r = 0.595$, $p < 0.05$); there was also a very high inverse correlation between acid phosphatase concentration and mineralization index value ($r = -0.91$, $p < 0.05$). Analysis of correlations in the group of patients treated with adalimumab revealed direct relationships of medium strength between acid and alkaline phosphatase concentrations ($r = 0.61$, $p < 0.05$) and IgG and IgM titers ($r = 0.626$, $p < 0.05$). Also in this group, there is an inverse relationship of medium strength between the

values of acid phosphatase and the mineralization index ($r = -0.57$, $p < 0.05$).

Assessment of the influence of the JIA subtype on the change in alkaline and acid phosphatase titers, the value of the mineralization index and IgA and IgM indices did not confirm the presence of such. However, the Kruskal-Wallis test H (5, N = 100) = 15.18, $p = 0.0096$ revealed a statistically significant influence of the JIA subtype on the concentration of IgG in the oral fluid. A series of posterior pairwise comparisons using UVM allows us to conclude that patients with an oligoarticular subtype of JIA demonstrate, on average, 1.8 times higher IgG titers compared to controls (Table 3).

Table 3. Immunological profile of oral fluid and main biochemical markers of bone tissue activity depending on the type of JIA subtype

	Alkaline phosphatase U/L	Acid phosphatase U/L	Mineralization index, c.u.	Ig A, g/L	Ig M, g/L	Ig G, g/L
JIA polyarthritis RF+ (n = 29)	19,800 (14,200;26,400)	11,000 (6,250;24,750)	1,584 (0,975;2,724)	1,053 (0,760;1,339)	0,592 (0,511;0,801)	6,767 (5,239;9,220)
JIA polyarthritis RF- (n = 10)	14,300 (13,200;15,400)	6,125 (4,500;9,500)	2,015 (1,379;3,178)	0,764 (0,662;1,433)	0,583 (0,407;1,214)	7,724 (5,154;14,340)
JIA enthesitis-related (n = 12)	15,950 (14,300;20,300)	11,250 (6,750;16,750)	1,837 (0,918;2,724)	0,869 (0,722;1,970)	0,755 (0,447;1,126)	5,624 (2,609;11,280)
JIA undifferentiated (n = 5)	15,400 (15,400;15,400)	6,250 (5,250;21,250)	2,724 (2,464;3,242)	0,822 (0,810;0,826)	0,781 (0,669;0,870)	6,160 (5,383;12,854)
JIA oligoarthritis (n = 24)	21,450 (15,400;36,350)	21,250 (6,750;34,125)	1,606 (0,917;2,535)	0,910 (0,706;1,195)	0,527 (0,482;0,789)	8,111 (6,144;13,077)
Controls (n = 20)	15,400 (12,100;19,250)	10,625 (8,075;22,500)	1,542 (0,643;1,965)	0,797 (0,680;1,326)	0,520 (0,398;0,707)	4,450 (2,318;7,132)
Kruskal-Wallis test	p = 0,124	p = 0,156	p = 0,483	p = 0,862	p = 0,51	p = 0,0096
$p_{\text{poly RF} + - \text{poly RF} -} = 0,585$; $p_{\text{poly RF} + - \text{enth-rel}} = 0,289$; $p_{\text{poly RF} + - \text{undif}} = 0,789$; $p_{\text{poly RF} + - \text{oligo}} = 0,14$; $p_{\text{poly RF} + - \text{controls}} = 0,0092$; $p_{\text{poly RF} - - \text{enth-rel}} = 0,29$; $p_{\text{poly RF} - - \text{undif}} = 0,903$; $p_{\text{poly RF} - - \text{oligo}} = 0,82$; $p_{\text{poly RF} - - \text{controls}} = 0,0387$; $p_{\text{enth-rel} - \text{undif}} = 0,246$; $p_{\text{enth-rel} - \text{oligo}} = 0,07$; $p_{\text{enth-rel} - \text{controls}} = 0,228$; $p_{\text{undif} - \text{oligo}} = 0,525$; $p_{\text{undif} - \text{controls}} = 0,0894$; $p_{\text{oligo} - \text{controls}} = 0,0003^*$ * – statistically significant p value corrected using Benjamini-Hochberg method.						

Assessment of correlations in each of the studied groups using a series of Spearman rank correlation tests allowed us to obtain the following results. In the group of patients with polyarticular RF+ variant of JIA, certain patterns were found: a direct average relationship between alkaline and acid phosphatase levels ($r = 0.53$, $p < 0.05$), a high-strength inverse relationship between acid phosphatase titer and mineralization index value ($r = -0.77$, $p < 0.05$), as well as a weak direct relationship between IgA titer and mineralization index value ($r = 0.47$, $p < 0.05$). Adolescents with polyarticular RF- subtype of JIA demonstrated correlations between indicators in the form of a very high-strength inverse relationship between acid phosphatase value and mineralization index ($r = -0.96$, $p < 0.05$), a direct average relationship between IgA and IgM titers ($r = 0.648$, $p < 0.05$). In children with enthesitis-associated variant of JIA, a very strong inverse correlation was found between the acid phosphatase level and the mineralization index

value ($r = -0.93$, $p < 0.05$), while in the group of patients with the undifferentiated variant of the disease, no correlation was found. The group of patients with oligoarticular course of JIA demonstrated a strong inverse correlation between the acid phosphatase level and the mineralization index value ($r = -0.73$, $p < 0.05$), a weak inverse correlation between the acid phosphatase level and the concentration of IgM in oral fluid ($r = -0.43$, $p < 0.05$), and a weak direct correlation between the IgM titer and the mineralization index value ($r = 0.497$, $p < 0.05$).

The assessment of the influence of the level of individual oral hygiene on the markers of oral fluid was carried out using a series of Kruskal-Wallis tests. The results did not reveal statistically significant differences in the levels of acid and alkaline phosphatase, the values of the mineralization index and basic immunoglobulins in oral fluid depending on the fact that the adolescent with JIA belonged to the group according to the level of individual oral hygiene (Table 4).

Table 4. Immunological profile of oral fluid and main biochemical markers of bone tissue activity depending on the state of personal oral hygiene in patients with JIA

	Alkaline phosphatase U/L	Acid phosphatase U/L	Mineralization index, c.u.	Ig A, g/L	Ig M, g/L	Ig G, g/L
Patients with an excellent level of individual oral hygiene (n = 3)	16,500 (11,000;24,200)	8,000 (4,250;9,750)	2,482 (2,063;2,588)	0,530 (0,392;1,415)	0,345 (0,324;0,521)	2,472 (2,428;5,586)
Patients with a good level of individual oral hygiene (n = 28)	19,750 (14,850;25,350)	16,375 (6,375;24,690)	1,410 (0,816;2,411)	0,788 (0,675;1,377)	0,559 (0,473;0,772)	7,219 (4,507;10,114)
Patients with a satisfactory level of individual oral hygiene (n = 37)	14,300 (13,200;23,100)	7,430 (5,500;21,750)	2,200 (1,004;2,916)	1,053 (0,822;1,433)	0,640 (0,517;0,923)	6,782 (5,786;12,552)
Patients with poor oral hygiene (n = 12)	22,000 (17,050;26,950)	21,875 (9,000;30,750)	1,113 (2,063;2,588)	0,905 (0,667;1,033)	0,575 (0,489;0,832)	8,569 (5,595;12,695)
Kruskal-Wallis test	p = 0,158	p = 0,18	p = 0,215	p = 0,08	p = 0,15	p = 0,13

The Spearman rank correlation test allowed us to analyze the presence of correlations between the obtained data in each of the studied groups.

The assessment of correlations in each group was carried out using a series of Spearman rank correlation tests. In the group of patients with an excellent level of individual oral hygiene, no statistically significant correlations between the indicators were found. In the group of patients with a good level of hygiene, the following correlations were obtained according to the RNR: a weak direct correlation between the values of acid and alkaline phosphatase ($r = 0.375$, $p < 0.05$), a high-strength inverse correlation between the concentration of acid phosphatase in the oral fluid and the value of the mineralization index ($r = -0.799$, $p < 0.05$), as well as a direct medium correlation between IgA and IgM titers ($r = 0.563$, $p < 0.05$). In patients with a satisfactory level of personal hygiene, the following correlations were

observed: a direct weak correlation between the levels of acid and alkaline phosphatase in oral fluid ($r = 0.428$, $p < 0.05$), a direct weak correlation between the Ig G titer and the level of alkaline phosphatase ($r = 0.331$, $p < 0.05$), and an inverse high-strength correlation between the level of acid phosphatase and the value of the mineralization index ($r = -0.718$, $p < 0.05$). Patients with poor oral hygiene demonstrated the following correlations: a high-strength inverse relationship between the level of acid phosphatase and the mineralization index ($r = -0.811$, $p < 0.05$) and a direct medium relationship between the level of acid phosphatase and the concentration of IgG in oral fluid ($r = 0.643$, $p < 0.05$).

The last task of the research was to study the influence of the level of gingival inflammation on the parameters of oral fluid. In this study, we did not find any statistically significant differences in the titers of acid and alkaline phosphatase, the values of the mineralization

index and basic immunoglobulins in children and adolescents with JIA who had mild or moderate gingivitis

(ranking was carried out according to the value of the PMA index) (Table 5).

Table 5. Immunological profile of oral fluid and main biochemical markers of bone tissue activity depending on the degree of gingival inflammation in patients with JIA

	JIA patients with mild gingivitis (n = 52)	JIA patients with moderate gingivitis (n = 28)	p UMV
Alkaline phosphatase U/L	17,600 (14,300;25,300)	16,500 (13,700;23,700)	0,42
Acid phosphatase U/L	13,500 (6,000;26,250)	8,750 (6,125;23,065)	0,58
Mineralization index, c.u.	1,772 (0,951;2,713)	1,848 (0,992;2,951)	0,65
Ig A, g/L	0,910 (0,715;1,424)	0,920 (0,718;1,259)	0,68
Ig M, g/L	0,610 (0,496;0,828)	0,570 (0,442;0,867)	0,62
Ig G, g/L	7,108 (5,399;11,554)	6,589 (4,894;11,776)	0,45

The assessment of the correlations existing in the studied groups was carried out using a series of Spearman rank correlation tests. In the group of patients with mild gingivitis, the following correlations were found: a direct relationship of medium strength between the values of acid and alkaline phosphatases ($r = 0.59$, $p < 0.05$), an inverse high correlation between the concentration of acid phosphatase in oral fluid and the value of the mineralization index ($r = -0.735$, $p < 0.05$) and a direct weak correlation between IgA and IgM titers ($r = 0.31$, $p < 0.05$). The group of patients with JIA who had moderate gingivitis demonstrated the following correlations: direct relationships of weak strength between the concentrations of alkaline phosphatase and IgG ($r = 0.44$, $p < 0.05$), acid phosphatase and IgG ($r = 0.42$, $p < 0.05$) and IgG and IgM titers ($r = 0.411$, $p < 0.05$); also in this group there was a high-strength inverse relationship between the level of acid phosphatase and the value of the mineralization index.

DISCUSSION

The obtained data on statistically significantly increased levels of IgG in patients with juvenile idiopathic arthritis are partially consistent with the results of the study by Riis J.L. *et al.* (2020) [8], which indicated that high titers of this marker are associated with worsening dental status. At the same time, the variability of the studied immunoglobulin does not correlate with either indicators of systemic inflammation or with the total level of IgG. All this determines the relevance of further scientific studies aimed at studying the features of the course of dental diseases in patients with JIA.

The results obtained by us, indicating the absence of differences in IgA levels in the oral fluid of patients with JIA compared with adolescents without comorbidities, don't correlate with the data of Feres de Melo A.R. *et al.* (2014) [9]. In particular, the authors found a statistically significant decrease in sIgA levels relative to the control group; however, their study examined younger children, 6-12 years old.

Practical significance

The identified patterns contribute to the expansion of existing knowledge on the course of inflammatory

periodontal diseases in the context of JIA and may serve as a basis for developing targeted dental prevention programs for this patient group.

Study limitations

The limitations of this study are due to the peculiarities of its design, since the possible mutual influence of the above distribution factors was not taken into account when stratifying patients by subtype of the underlying disease and the nature of drug therapy.

Prospects for further research

Conducting multicenter prospective cohort studies on the relevant topic in Ukraine will allow us to confirm or refute the hypotheses formulated by us and will contribute to the deepening of scientific knowledge about the peculiarities of the course of inflammatory periodontal diseases in children with rheumatological pathology, in particular, juvenile idiopathic arthritis.

CONCLUSIONS

1. The fact of the presence of JIA in the patient, the subtype of the disease and its basic medical support in this study did not affect the levels of alkaline and acid phosphatase, the value of the mineralization index and the levels of IgA and IgM in the studied groups; however, we found patterns regarding IgG. Thus, patients with JIA have statistically significantly higher IgG titers compared to children in the control group. Patients undergoing treatment with MTX ≤ 15 mg demonstrate, on average, 1.57 times higher IgG titers compared to the indicators of the control group, with adalimumab – 1.6 times higher IgG titers. Patients with the oligoarticular variant have 1.8 times higher titers of the specified immunoglobulin compared to the control group.
2. In this study, we did not find any differences between the titers of acid and alkaline phosphatase, basic immunoglobulins and mineralization index values depending on the level of individual oral hygiene of patients with JIA.
3. The level of gingivitis in patients with JIA does not affect the concentration of the above-mentioned oral fluid indicators.

4. The obtained results indicate the feasibility and relevance of creating a comprehensive preventive program aimed at precluding periodontal tissue diseases in this category of patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to express their gratitude to the administration, researchers and doctors of the Department of Pediatric Cardiorheumatology of the State Institution "Institute of Child and Adolescent Health" and

the staff of the Department of Biological Chemistry of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine) for their assistance in conducting this research.

CONFLICT OF INTEREST

The authors note the absence of a conflict of interest at the stages of preparation and writing of the manuscript of the article.

SOURCES OF FUNDING

This study did not receive external funding.

REFERENCES

- [1] Kapila YL. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol* 2000. 2021;87(1):11-16. doi: 10.1111/prd.12398.
- [2] Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. 2017;34(2):90-101. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0111.
- [3] Tang J, Dong L, Ran J, Liu Z, Li Ya. Association between juvenile idiopathic arthritis and periodontal diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2023;47(5):19-31 doi: 10.22514/jocpd.2023.050.
- [4] Koppolu P, Sirisha S, Mishra A, Deshpande K, Lingam AS, Alotaibi DHE, et al. Alkaline phosphatase and acid phosphatase levels in saliva and serum of patients with healthy periodontium, gingivitis, and periodontitis before and after scaling with root planing: A clinico-biochemical study. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(1):380-385. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.016.
- [5] Sur LM, Sur G, Samasca G, Lupan I. Investigations of cellular immunity in juvenile idiopathic arthritis. *Cent Eur J Immunol*. 2019;44(1):92-96. doi: 10.5114/ceji.2019.83615.
- [6] Salimetrics. Saliva Collection and Handling Recommendations. Salimetrics [Internet]. 2025 [cited 2025 May 22]. Available from: <https://salimetrics.com/saliva-collection-handbook/#passive-drool-saliva-collection>
- [7] Havryltsiv ST, Vovk YV, Hrushka OI. Study of activity of biochemical indicators of bone metabolism in mandible affected by radicular cysts in patients with different mineral metabolism status. 2019;(2):72-77. doi: 10.11603/2415-8798.2019.2.10017
- [8] Riis JL, Bryce CI, Stebbins JL, Granger DA. Salivary total Immunoglobulin G as a surrogate marker of oral immune activity in salivary bioscience research. *Brain, behavior, & immunity - health*. 2020; 1: 100014. doi: 10.1016/j.bbih.2019.100014
- [9] Feres de Melo AR, Ferreira de Souza A, de Oliveira Perestrelo B, Leite MF. Clinical oral and salivary parameters of children with juvenile idiopathic arthritis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2014;117(1), 75-80. doi: 10.1016/j.oooo.2013.08.024

Д. О. Комаров

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-2364-1962>

О. Ю. Стоян

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна
<https://orcid.org/0009-0005-1672-6142>

Активність ферментів-маркерів ремоделювання тканин пародонту та імунологічний профіль ротової рідини у пацієнтів підліткового віку, що хворіють на ювенільний ідіопатичний артрит

Актуальність. Вивчення особливостей ротової рідини пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта на тлі ЮІА може сприяти пошуку діагностичних маркерів-предикторів важких форм даної стоматологічної нозології.

Ціль: визначити рівні кислої та лужної фосфатази, імуноглобулінів класу А, М та G у ротовій рідині та значення індексу мінералізації у дітей підліткового віку, що хворіють на ЮІА, в залежності від базового медикаментозного супроводу захворювання, субтипу ЮІА, стану індивідуальної гігієни ротової порожнини та інтенсивності запалення ясен.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 80 дітей віком від 10 до 17 років з ЮІА та 20 дітей-підлітків без супутньої патології. Кожному з учасників проведено базове стоматологічне обстеження з профарбовуванням зубних нашарувань, оцінка інтенсивності запалення індексом РМА та забір ротової рідини для визначення активності кислої та лужної фосфатази, індексу мінералізації та титрів Ig А, М та G. Розподіл учасників відбувався п'ять разів: відповідно наявності ЮІА, базового медикаментозного супроводу (хворі, у схемі лікування яких використовуються метотрексат (MTX) у дозуванні ≤ 15 мг ($n = 43$), більшому за 15 мг ($n = 18$) або комбінація MTX та адаліумаб ($n = 19$)) та група контролю ($n = 20$), варіанті перебігу ЮІА (поліартикулярний РФ+ ($n = 29$) та РФ- ($n = 10$), недиференційований ($n = 5$), олігоартикулярний ($n = 24$), ентезит-асоційований ($n = 12$) та група порівняння ($n = 20$)), рівні індивідуальної гігієни на основі індексу РНР (відмінний ($n = 3$), хороший ($n = 28$), задовільний ($n = 37$) та поганий ($n = 12$)) та ступеня запалення ясен відповідно до значення індексу РМА (гінгівіт легкого ($n = 52$) та середнього ступеня ($n = 28$)) (останні два розподіли були проведені у межах пацієнтів із ЮІА).

Результати. Факт наявності ЮІА, його субтип та медикаментозний супровід не впливають на активність кислої та лужної фосфатази, значення індексу мінералізації, титри IgА таМ, проте чинять вплив на титр IgG: пацієнти з ЮІА, які проходять лікування з використанням MTX ≤ 15 мг та адаліумабом та пацієнти з олігоартикулярним ЮІА мають вищі титри даного імуноглобуліну в порівнянні з групою контролю у 1.57, 1.6 та 1.8 рази відповідно. Нами не було виявлено впливу ступеня запалення ясен та стану індивідуальної гігієни у пацієнтів із ЮІА на аналізовані показники.

Висновки. ДВиявлені закономірності сприяють розширенню наявних знань щодо перебігу запальних захворювань пародонта на тлі ЮІА та можуть бути покладені в основу розробки таргетних програм стоматологічної профілактики для даної групи пацієнтів.

Ключові слова: підлітки, ротова рідина, артрит ідіопатичний, кисла фосфатаза, лужна фосфатаза, імуноглобулін.

**Valentyna Kosenko***

PhD in Medical Sciences, Lecturer

Zhytomyr Medical Institute

10002, 46/15 Velyka Berdychivska Str., Zhytomyr, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0002-4486-8317>**Dental health as a component of public health:
The problem of intersectoral interaction between dentists and primary care**

Abstract. The aim of the study was to assess the role of dental health as a component of the public health system and to identify the key factors influencing its level. The methodology consisted of a comprehensive analysis of scientific literature on the social, behavioural, and organisational determinants of dental health, as well as an anonymous online survey conducted among 113 dental practitioners and primary care physicians to assess their views on intersectoral interaction in the field of prevention. The results indicated that dental health is a critical indicator of social inequality and overall health status. In the professional assessment of respondents, 69.64% of dentists rated the impact of untreated oral diseases on general health at the maximum level (5 points), while 64.91% of primary care physicians rated it at 4 points, confirming a high level of awareness of bidirectional links. At the same time, 60.71% of dentists considered primary screening to be the exclusive competence of the dentist, whereas 57.89% of primary care physicians regarded it as part of their own practice. The use of digital technologies for patient monitoring was reported by 49.12% of primary care physicians, while 66.07% of dentists used them mainly for internal clinical processes. The main barriers to cooperation included a lack of protocols and funding (66.67%) and time constraints among colleagues (58.93%), while preventive priorities differed between socio-economic factors and low health literacy (46.43%). The practical significance of the study lies in forming an evidence base for the development of integrated preventive strategies and intersectoral protocols aimed at reducing social inequalities and improving the effectiveness of population dental health

Keywords: oral cavity; social determinants; prevention; caries; periodontitis

INTRODUCTION

Dental health is predominantly viewed as an individual clinical issue; however, it has a key connection with overall health status, life expectancy, and the socio-economic development of the population. Dental diseases are characterised by high prevalence and have a significant impact on economic costs and access to healthcare. In Ukraine, a national analysis by the World Health Organization [1] records high levels of untreated caries among children, as well as the prevalence of periodontitis and complete and partial edentulism among adults, indicating a substantial burden of dental disease in the population. Economic losses, including direct treatment costs and indirect productivity losses, exceeded USD 800 million per year, highlighting the importance of dental diseases as

a public health problem. Taken together, these data indicate the need to shift the focus from curative care to population-level prevention and to integrate the dental component into national health strategies.

Substantial evidence of the systemic impact of dental diseases on overall health was presented by P.E. Murray *et al.* [2], who summarised the results of 252 studies and demonstrated an association between oral infections and an increased risk of oncological, cardiovascular, and metabolic diseases. The findings confirmed that oral pathologies are not localised conditions but exert systemic effects. Similar results were reported by H. Larvin *et al.* [3], who found that periodontitis was associated with an increased risk of cardiovascular events (RR = 1.2), while an umbrella review

Suggested Citation:

Kosenko V. Dental health as a component of public health: The problem of intersectoral interaction between dentists and primary care. *Med Sci Ukr.* 2026;22(1):133–44. doi: 10.32345/2664-4738.1.2026.16

*Corresponding author



by H.I. Arbildo-Vega *et al.* [4] confirmed a bidirectional relationship between periodontitis and diabetes mellitus. All these findings support the inclusion of dental health among public health policy priorities. At the same time, an analysis by O.I. Ruban & Y.B. Yashchenko [5] demonstrated a deterioration in the dental health status of the Ukrainian population, associated with weak development of preventive programmes and a reduction in state funding for the sector. The authors emphasised the need to modernise preventive activities, enhance interdisciplinary interaction, and improve service accessibility through the development of insurance and public-private mechanisms. The macroeconomic dimension of the problem was reflected in a study by J. Yang *et al.* [6], according to which global welfare losses due to dental diseases in 2021 amounted to USD 234.3 billion (international dollars), equivalent to 0.24% of global gross domestic product.

In Ukraine, the situation was further complicated by the absence of state programmes for the prevention of dental diseases, a decline in the number of dentists, and a reduction in the network of public clinics, as noted by L. Artemchuk *et al.* [7]. This was accompanied by an increased need for treatment, a rise in complicated forms of caries, and a growing prevalence of malignant neoplasms of the oral cavity. Limited resources and insufficient specialist training increased the relevance of studying the role of dental health within the public health system. An insufficient level of clinical staff training was also evident in the area of personalised approaches, as demonstrated by L.O. Turova *et al.* [8]. The authors showed that healthcare professionals in Ukraine had a low level of awareness regarding the implementation of personalised medicine, which hindered the development of innovative clinical strategies, including in dentistry. Additional gaps were identified by O. Detsyk & N. Fedoryka [9], who found low levels of use of preventive technologies for early detection of head and neck tumours in dental practice. This highlighted the need to improve educational and organisational approaches in the training system for dentists and primary care physicians. A study by I. Stovban & Y. Kuz [10] found that access to dental care remained limited: only 19.6% of respondents assessed it as fully accessible, while 64.6% considered it partially accessible and 15.8% inaccessible. Regular preventive check-ups were undertaken by only 27% of respondents, mainly due to financial barriers (65.1%) and insufficient awareness of their importance (41.5%). The most significant determinants of dental service utilisation were trust in the physician, professional reputation, and service cost, emphasising the leading role of social and economic factors in shaping access to dental care.

In view of these data, dental health should be regarded as an important structural element of public health policy. The aim of the study was to analyse the role of dental health within the public health system,

identify the key factors shaping its level, and substantiate the possibilities for integrating preventive dental programmes into national health strategies. The objectives were to analyse the social determinants of dental health and its bidirectional relationship with overall health, and to conduct an anonymous survey among dentists and general practitioners to assess their views on intersectoral cooperation in dental prevention.

MATERIALS AND METHODS

The theoretical stage of the study was based on a comprehensive analysis of scientific literature to identify the key determinants of population dental health at the individual, socio-economic, and professional levels. The literature search was guided by the conceptual approaches of G. Dahlgren & M. Whitehead [11] regarding the multi-level model of health determinants, the concept of social inequalities proposed by M. Marmot [12], and the common risk factor approach by A. Sheiham & R.G. Watt [13]. Data from population-based, analytical, and clinical-social studies were systematised, covering epidemiological assessments of dental diseases, analyses of socio-economic and behavioural determinants, features of access to dental care, and organisational factors at the level of healthcare systems. The analysis included studies examining dental health inequalities among children and adults, models of dental service utilisation, regional and national health gradients, and structural political-economic mechanisms determining these inequalities. Particular attention was paid to socio-economic, behavioural, clinical, and organisational factors, as well as the accessibility of preventive and curative services. The analysis also included assessments of inequalities in dental health across different age and social groups, the effectiveness of comprehensive preventive programmes, and the economic efficiency of interventions. This approach made it possible to integrate theoretical models with empirical data, outline the interrelationship between social, behavioural, and professional determinants, and form the basis for subsequent physician surveys and assessment of interdisciplinary interaction in dental public health.

The empirical stage of the study was aimed at identifying professional perceptions, levels of awareness, and key differences between dentists and primary care physicians regarding the integration of dental prevention into the public health system. The methodological design was based on the use of a standardised online survey, enabling data collection within short time frames, coverage of specialists from different regions, and full anonymity of responses. The survey was conducted electronically using the secure Google Forms platform, in compliance with the ethical code of the American Sociological Association [14] and the European Commission guidelines [15] on ethics of data collection and personal data protection. The study was

organised as a voluntary anonymous survey in accordance with the Declaration of Helsinki [16]. The sample included 113 professionals: dentists and general practitioners providing outpatient or preventive medical

services. The sample was formed using convenience sampling, which is acceptable for studies aimed at exploring professional views and practical aspects of interdisciplinary interaction (Table 1).

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for study participants

Category	Criteria
Inclusion criteria	Dentists or general practitioners. Practice in outpatient, preventive, or family medicine. At least one year of professional experience. Voluntary participation and confirmed consent to complete the questionnaire. Complete questionnaire responses.
Exclusion criteria	Students, interns, or individuals without physician status. Specialists not working in fields related to preventive or outpatient care. Refusal to participate or withdrawal of consent. Incomplete or incorrectly completed questionnaires.

Source: compiled by the author

The questionnaire was developed based on the 2022 World Health Organization recommendations [17] for evaluating preventive models in dental public health, as well as structural components of interprofessional interaction. The instrument comprised four thematic sections, each reflecting a specific dimension of professional perception of integration. The first section addressed demographic characteristics and professional experience, enabling stratification of responses by age, length of service, specialisation, and type of practice. The second section focused on assessing awareness and understanding of the bidirectional relationship between dental and general health, including the role of periodontitis in systemic diseases. The third section evaluated attitudes towards preventive measures and practices, with an emphasis on defining the role of primary care in oral screening and risk identification. The fourth section addressed key barriers to integration, focusing on institutional, organisational, financial, and socially determined components.

Questionnaire items were formulated using Likert scales (1-5 points), multiple-choice questions, and closed categorical responses. This structure ensured data standardisation and enabled quantitative comparison between the two professional groups. No open-ended questions were included, which reduced interpretative variability and ensured data uniformity. Issues examined included the integration of dental prevention into the healthcare system: assessment of the necessity of primary oral screening by primary care physicians, perceptions of digital preventive and monitoring tools, identification of leading barriers to intersectoral interaction, and the role of social determinants in population dental risk structures. Data processing employed standard descriptive and comparative statistical methods, including analysis of response distributions, frequencies, and percentages, as well as assessment of the significance of differences between groups.

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics, version 28.0 (USA). Descriptive statistics

included frequencies, proportions, and distributions of ranked scores (1-5 points). As variables were predominantly nominal and ordinal, Pearson's χ^2 test was used to compare responses between dentists and general practitioners, with adjustments applied when expected frequencies were below 5. Differences in ranked scores were analysed using the Mann-Whitney U test, appropriate in the absence of normal distribution. Statistical significance was set at $\alpha = 0.05$. This approach enabled reliable identification of both convergent views and differences between professional groups regarding competencies, barriers, and the role of preventive measures.

RESULTS

Comprehensive analysis of social, clinical, and political-economic determinants of population dental health

Population dental health is shaped by a complex set of interrelated factors operating at individual, social, and organisational levels. Changes in living conditions, social stressors, and access to preventive care significantly transform the risks of developing dental diseases across different population groups. This multidimensionality necessitates a systemic analysis of the determinants that drive dental health inequalities and determine the effectiveness of preventive measures. An analysis of the study by J.V. Gondro [18] showed that access to dental care among older adults in Canada was determined by a combination of socio-economic and individual determinants, with insurance coverage, income level, and self-rated health playing a leading role. Logistic modelling revealed clear stratification by financial status: having insurance more than doubled the likelihood of visiting a dentist, reflecting the presence of systemic barriers within the healthcare structure. A significant proportion of missed visits was associated with the high cost of services, indicating the political-economic nature of these constraints, consistent with the concept of the social gradient in health. These data allow dental health among older adults to be viewed as the result

of interaction between individual characteristics, social conditions, and systemic factors that determine real inequalities in the use of dental care.

In the same context, the findings of H. Stelling *et al.* [19] demonstrated that the sustainability of the dental workforce also depends on a set of professional, social, and political-economic determinants. Career opportunities, financial conditions, and the level of inter-institutional coordination play a leading role, while barriers – particularly the rigidity of National Health Service contracts in Great Britain, workforce distribution imbalances, and fragmented communication – create structural instability that exacerbates staff shortages in socially vulnerable regions. The identified determinant of “contentment” highlights the importance of psychological safety, professional recognition, and balanced workloads, fully aligning with M. Marmot’s global approach [12] to the impact of working conditions on health and professional behaviour. The results confirm the need for systemic policies aimed at eliminating economic, organisational, and communication barriers and strengthening the workforce stability of dental services.

The comprehensive analysis by M.-P. Jadidfard *et al.* [20] deepens the understanding of political-economic and social determinants of dental health by revealing pronounced stratification of dental expenditures according to household socio-economic status. The increase in financial burden alongside rising welfare levels demonstrates the influence of individual and economic factors on dental service utilisation behaviour. Identified differences between urban and rural areas reproduce regional health gradients and logically align with the concept of social determinants. The findings indicate that population dental health largely depends on resource distribution, economic capacity, and social conditions, justifying the need for targeted interventions for groups with lower socio-economic status. The results of A.I. Hultquist *et al.* [21] showed that combining oral and social determinants more accurately predicts the risk of caries in preschool children. For this analysis, confirmation of the multilevel nature of risk is important: social characteristics create a background of vulnerability, while clinical factors determine the direct manifestation of the pathological process. Thus, isolated consideration of clinical signs is insufficient for accurate risk assessment.

The significance of macro-level determinants is described in the study by C. Triantafyllou *et al.* [22], which developed an integrated system for assessing socio-economic factors influencing population health in Greece. Economic and political conditions shape the structural level of dental inequalities, particularly through prevention funding, workforce resources, and patient referral organisation. Other studies have also demonstrated a significant impact of socio-economic status on adult dental health. In Portugal, I.C. Santos *et*

al. [23] found that lower levels of education and income were associated with poorer oral health, a greater need for prosthetic treatment, and fewer dental visits. Similar conclusions were reached in Norway by H. Lyshol *et al.* [24], where a clear socio-economic gradient was observed in self-rated dental and general health. These data confirm the universality of the social gradient, regardless of the healthcare system model. This allows socio-economic status to be identified as one of the fundamental determinants shaping access to prevention, behavioural patterns, and early care-seeking. Thus, dental health is formed under the influence of multilevel determinants that combine social, clinical, and macro-level factors. Socio-economic conditions and stress factors define background population vulnerability, while preventive clinical interventions can partially compensate for the negative impact of adverse life circumstances. The identified patterns indicate that structural changes in the healthcare system, including workforce policy and prevention funding, significantly affect the dynamics of dental inequalities. The universality of the social gradient observed across countries highlights the key role of socio-economic status as a determining factor of access to dental care.

Social determinants of dental health: Global and local context (within M. Marmot’s framework)

Within the framework of social determinants of health proposed by M. Marmot [12], numerous empirical and analytical studies demonstrate that oral health is a sensitive indicator of social and structural inequalities. Systematic reviews, population analyses, and regional studies confirm that the social gradient in dental health persists throughout the life course and across different socio-economic contexts. The analysis conducted by S. Du [25] demonstrated a complex interaction of socio-economic, educational, and territorial determinants shaping inequalities in caries prevalence among preschool children in China. Decadal dynamics showed a substantial narrowing of the socio-economic gradient in urban regions, indicating the positive impact of urbanised educational and preventive healthcare resources. At the same time, the persistence of inequality in rural areas and continued dependence on parental education level highlight the systemic nature of the problem, fitting within the global concept of social determinants of health. These findings confirm that educational and structural factors remain key regulators of dental health, requiring targeted political-economic solutions to reduce disparities between social groups.

The social determinants of health described by N. Pourat *et al.* [26] include economic hardship, chronic diseases, and behavioural factors. Within this analysis, these characteristics are interpreted as integrated risk factors that collectively, rather than in isolation, shape patients’ dental status. The demonstrated impact of integrating dental care into primary care highlights

the role of organisational determinants that either exacerbate or mitigate the social gradient. The study by K. Sengupta *et al.* [27] described a reduction in caries prevalence in Denmark, while noting the persistence of socio-economic and geographical inequalities. In this analysis, these findings are interpreted as evidence that even with overall improvements in conditions, determinants linked to socio-economic status continue to drive differentiation in dental health outcomes. Children from families with lower socio-economic status had significantly higher levels of caries, demonstrating the direct influence of social capital and resource accessibility on dental health. A similar gradient was observed in the work of S.C. Rødseth *et al.* [28], where adults with lower education and income levels exhibited worse indices of decayed, filled, and missing teeth. From a determinant's perspective, this confirms that education functions not only as a social characteristic but also as a factor influencing awareness, preventive behaviour, and timely care-seeking. The greatest differences were observed for missing teeth, reflecting structural barriers to access to treatment.

Ethnic and social determinants reported by G. Campus *et al.* [29] show that children of non-European origin in Italy have significantly higher caries prevalence. Within the analytical framework, this is interpreted as the combined effect of cultural, migratory, and socio-economic factors shaping inequalities in dental health outcomes. Parental education and income emerge as key predictors, underscoring the role of family resources as fundamental determinants. Finally, the study by L. Limo *et al.* [30] demonstrated an association between suboptimal dental status and multimorbidity in a Canadian sample. In this analysis, this is viewed as an interaction of clinical and social determinants, where the presence of chronic diseases, compounded by access barriers, creates a combined risk for deterioration of dental status.

A. Joudi *et al.* [31] conducted a determinant analysis of socio-economic factors shaping access to dental care in an urban environment. It was found that individual behavioural practices and clinical markers (frequency of oral hygiene procedures, episodes of dental pain, aesthetic concern about dental condition) acted as key micro-determinants that intensified inequality in dental service utilisation. Political-economic disparities were identified, particularly uneven insurance coverage, which created a pro-rich gradient in dental service use and widened gaps between social groups. The complex interaction of social, economic, and behavioural determinants reflected patterns consistent with the concept of social health gradients, indicating the need for targeted interventions for groups with the lowest socio-economic status. In summary, the reviewed studies demonstrate that social, economic, behavioural, and commercial determinants form a clear social gradient in dental health, fully consistent with M. Marmot's

theoretical framework [12] and confirming the need for multilevel policies aimed at eliminating structural inequalities. This evidence underscores the necessity of addressing both individual and systemic factors to ensure equitable access to dental care.

Comprehensive analysis of individual, social, and professional determinants of population dental health

The set of determinants identified in dental health research encompasses a wide range of individual behavioural factors, socio-economic conditions, and professional characteristics of medical practice. A combined analysis of these studies enables the formation of an integrated understanding of risk formation mechanisms and potential directions for improving preventive strategies. At the individual behavioural level, several studies emphasise the significant impact of dietary habits – particularly excessive consumption of simple sugars – on the development of inflammatory processes in periodontal tissues. In a narrative review, S. Shanmugasundaram & S. Karmakar [32] highlighted that excessive intake of fructose and sucrose triggers systemic low-grade inflammation and dysbiosis of the oral and gut microbiota, creating a metabolic background conducive to the progression of periodontal lesions. From a determinant's perspective, dietary behaviour emerges as a primary modifiable factor that initiates dysbiotic and metabolic risk mechanisms. Hypercaloric intake and the potentially addictive properties of simple sugars are considered determinants that create a long-term metabolic environment favourable to periodontal disease progression.

The findings of a systematic review by T. Kusama *et al.* [33] refine these observations, demonstrating a consistent association between frequent consumption of sugar-containing products and increased risk of periodontal disease. For determinant analysis, it is important that, regardless of study design, the frequency and pattern of sugar consumption determine the intensity of risk accumulation, not merely its presence in the diet. Methodological limitations of cross-sectional designs do not alter the overall conclusion regarding behaviour as a key individual determinant.

The economic dimension of preventive interventions, as shown in the systematic review by B. Zhang *et al.* [34], demonstrates the potential of fissure sealants and fluoride varnishes. More importantly, economic accessibility and standardisation of prevention act as structural determinants that define the real-world implementability of effective methods at the population level. Variability in models and costs confirms the need to adapt economic strategies to national resource contexts. Social gradients in dental health are also confirmed in the study by I.C. Santos *et al.* [23], which showed that lower educational attainment, lower income, and limited access to private dental care

were associated with poorer oral health among older adults in Portugal. From a determinant's perspective, these variables represent key features of the social environment shaping health maintenance opportunities: education influences awareness, income affects service accessibility, and family resources determine the capacity to offset age-related risks. Additional factors (age, sex, smoking, body mass index) act as modifiers that amplify the effects of core social conditions.

Important epidemiological patterns were also identified in the study by M. Usuga-Vacca *et al.* [35], where analysis of data from the Comprehensive Social Protection Information System showed that caries and periodontal disease indicators closely correlated with the frequency of consultations for metabolic and nutritional disorders. From a determinant's perspective, this indicates that dental health is shaped by a complex of medical and social factors, where systemic diseases and nutritional disorders are not isolated conditions but reflect broader social living conditions and access to prevention. Identification of pathology clusters highlights the interaction between social and biomedical determinants. The final dimension is the professional and organisational level, as revealed in the study by A.I. Hultquist *et al.* [21], where combined caries prediction models showed a significant increase in accuracy when social variables were included. In this context, clinical risk assessment is incomplete without consideration of social background, income, and family structure; thus, professional decision-making must be based on integration of medical and social parameters.

The professional dimension is further complemented by repeated mixed analyses of the Common Risk Factor Approach, which demonstrated the presence of barriers to implementing intersectoral approaches. These barriers are interpreted as organisational determinants that define the healthcare system's real capacity to control non-communicable and periodontal diseases. A high level of knowledge does not guarantee implementation in the absence of interprofessional coordination and policy-level support.

Empirical analysis of interprofessional interaction in dental prevention

The empirical stage of the study focused on examining the professional positions of dentists and general practitioners regarding the integration of dental prevention into the overall healthcare system. Analysis of respondents' answers showed a high level of awareness

in both groups of the bidirectional relationship between periodontitis and systemic diseases. Dentists more often indicated the maximum level of significance of this relationship (69.64% chose 5 points), whereas general practitioners more often rated it at 4 points (64.91%). Despite minor differences in rating categories, both groups unequivocally recognised the impact of dental pathologies on general health as a critically important consequence of untreated oral problems. This conclusion confirms the need to integrate the dental component into systems of prevention and monitoring of general health.

In assessing the functional role of primary oral screening, substantial differences were identified. Dentists predominantly considered the initial examination to be the exclusive responsibility of dental practitioners (60.71%), whereas the majority of general practitioners (57.89%) noted its critical importance for their own practice, primarily as a rapid visual assessment for targeted referral of patients. This result indicates the presence of functional discrepancies that require clarification of responsibilities and intersectoral interaction protocols. The integration of digital technologies revealed another area of divergence. General practitioners more frequently used telemedicine and mobile channels for continuous monitoring and communication with patients (49.12%), whereas dentists used such technologies mainly for internal clinical processes and rarely engaged in remote contact with patients (66.07%). This difference indicates an uneven digitalisation focus: clinical optimisation among dentists versus communication support among general practitioners.

Analysis of key barriers to intersectoral collaboration showed a clear difference in problem perception. Dentists most often identified lack of time among primary care colleagues (58.93%) as the main factor, whereas general practitioners pointed to the absence of clear protocols and funding (66.67%) as the key obstacle. Differences in prevention priorities were also noted: dentists emphasised low health literacy in the population (46.43% rated this 4-5 points), while general practitioners paid greater attention to socio-economic determinants, particularly financial barriers and access to preventive measures. Based on the obtained data, an additional summary table was created combining assessments of factors, barriers, and competencies, illustrating the balance of consensus and divergences between groups (Table 2).

Table 2. Summary assessment of dentists' and general practitioners' views on integrating dental prevention (n = 113)

Category	Dentists' view	General practitioners' view	Conclusion
Significance of the impact of periodontitis on general health	Maximum score 5 (69.64%)	Score 4 (64.91%)	Consensus on critical importance; minor differences in ratings
Mandatory nature of primary screening	Exclusive competence of dentists (60.71%)	Role of general practitioners (57.89%)	Divergence in the functional scope of competencies

Table 2. Continued

Category	Dentists' view	General practitioners' view	Conclusion
Use of digital technologies	Mainly internal clinical processes (66.07% rarely)	Ongoing use for monitoring and communication (49.12%)	Divergence in the focus of digitalisation (clinical vs communication)
Main barrier to collaboration	Lack of time among general practitioners (58.93%)	Lack of protocols and funding (66.67%)	Divergence in problem framing (operational vs systemic)
Priority prevention barrier	Low health literacy (46.43%)	Financial barriers; social determinants	Divergence in priorities: individual vs social factors

Source: compiled by the author

Analysis of the table indicates that, despite general consensus between dentists and general practitioners regarding the high significance of the impact of periodontitis on patients' overall health, systemic differences persist between the groups in how mechanisms of intersectoral collaboration in dental prevention are understood. In particular, dentists display a categorical position regarding the critical role of dental diseases, reflected in the highest scores (5 points), whereas general practitioners rate the impact at 4 points, which is related to the broader clinical focus of their practice. Fundamental differences were identified in the question of whether primary screening should be mandatory: dentists view it as their exclusive competence, while general practitioners tend to see themselves as having an active role in early detection of dental problems. This indicates a lack of clarity in the functional distribution of responsibilities and the absence of unified interdisciplinary action algorithms. A similar situation is observed with respect to digital technologies: for dentists, digitalisation is associated mainly with internal clinical processes, whereas general practitioners regard it as a tool for continuous monitoring, communication, and coordination of care, which is critical for intersectoral interaction. Assessment of collaboration barriers also reflects different levels of problematisation: dentists focus on operational difficulties, particularly the lack of time among general practitioners, while general practitioners emphasise systemic constraints – namely, the absence of standardised protocols and adequate funding. A comparable dichotomy is also observed in defining priority barriers to prevention, with dentists emphasising patients' individual health literacy, and general practitioners emphasising broader socio-economic determinants of health. Taken together, these results indicate that intersectoral collaboration in dental prevention is constrained less by a lack of awareness of its importance than by differing professional perspectives and levels of responsibility. This substantiates the need to develop shared interdisciplinary protocols, aligned digital solutions, and organisational interaction models that integrate dental prevention into primary healthcare.

In summary, the results of the empirical stage showed that although both professional groups recognise the critical importance of dental health for

patients' overall condition, there are significant functional and organisational divergences. These relate to the scope of competencies in primary screening, the use of digital technologies, and prevention priorities, which requires clarification of protocols and intersectoral planning. This level of detail makes it possible to formulate specific recommendations for integrating dental prevention into the public health system and optimising interaction between professional groups.

DISCUSSION

Integrating dental health into the healthcare system is regarded as a multilevel process combining strategic approaches, intersectoral interaction, and the day-to-day practice of professionals. However, as the results of this study show, a noticeable gap remains between conceptual integration models and their practical implementation. Differences in professional roles, levels of digitalisation, approaches to primary screening, and assessments of the significance of dental pathologies create a complex micro-level context that determines the effectiveness of implementing integrated models in practice. These discrepancies make it necessary to compare the findings with existing scientific approaches and empirical observations. In the study by E. Emami *et al.* [36], the integration of dental care was viewed primarily as a systemic concept aimed at overcoming structural barriers and expanding the role of dental professionals in primary care. The main focus was on creating integrated models as a general framework for overcoming fragmentation and improving the effectiveness of preventive work. In the present empirical analysis, by contrast, the emphasis was on practical aspects of interaction between dentists and general practitioners, specifically the assessment of functional competencies, the use of digital tools, and barriers in daily practice. The results showed that even with a high level of awareness of the importance of dental health, substantial structural and operational differences remain between professional groups. For example, when assessing the significance of the impact of periodontitis on general health, dentists more often gave the maximum score of 5, whereas general practitioners rated the impact at 4. These data refine the systemic approach of E. Emami *et al.*, showing that, at the practical level, integration is hindered by differences in assessments of professional roles.

The national strategy for integrating dental health presented by L.D. Rock & P.J. Allison [37] focuses on macro-level coordination, infrastructure development, and new methodologies to ensure intersectoral interaction. In contrast to this strategic approach, the empirical data of the present study detailed micro-level aspects of collaboration between dentists and general practitioners. For example, assessment of competencies in primary screening revealed a difference: dentists considered it an exclusive dental competence (60.71%), whereas general practitioners emphasised the critical importance of this element for their practice (57.89%). Similarly, in terms of digitalisation, asymmetry was observed: internal clinical use predominated among dentists (66.07%), whereas general practitioners used digital technologies mainly for monitoring and communication with patients (49.12%). These findings specify the conceptual provisions of NOHRS, demonstrating that strategic goals require detailed alignment at the level of professional roles and everyday work algorithms.

Comparison with the conclusions of M. Prasad *et al.* [38] also underscores a shared focus on integrating the dental component into primary healthcare. At the same time, the nature of the identified determinants differed substantially. In the review by M. Prasad *et al.*, integration was viewed primarily as a systemic strategy emphasising funding, interprofessional education, and expansion of partnership models, whereas in the empirical study the determining factors were professional-organisational barriers, particularly differences in functional competencies and roles in primary screening (60.71% of dentists versus 57.89% of general practitioners). In addition, the influence of digital inequality was noted: dentists rarely used remote technologies (66.07%), whereas general practitioners actively used them for patient monitoring (49.12%). The differing priorities of the groups confirm heterogeneity in determinant effects: dentists focused on improving individual health literacy (46.43%), while general practitioners focused on overcoming socio-economic barriers and limited funding. Thus, the results show that effective integration requires not only systemic planning but also alignment of roles, digital practices, and operational algorithms at the micro level.

Analysis of the results in comparison with the findings of R. Busse *et al.* [39] confirmed the key emphasis on the systemic nature of prevention; however, the empirical data of this study reveal much more pronounced professional differences. For example, R. Busse *et al.* emphasise the importance of harmonised protocols for improving quality, whereas in the present study their absence was identified as a critical problem by 66.67% of general practitioners, and dentists highlighted lack of time for additional tasks (58.93%). The identified digitalisation asymmetry also demonstrates uneven integration: general practitioners used digital

technologies for patient monitoring almost twice as often as dentists. These data indicate that strategic recommendations regarding digitalisation and harmonised protocols require adaptation to the local context of professional interaction. Comparison with M.A. Peres *et al.* [40] confirms the key role of social and organisational determinants in shaping dental health. Unlike the global analysis, where the main factors are inequality in access, economic barriers, and structural constraints, the empirical study identified a decisive influence of local professional-functional aspects: distribution of competencies, use of digital tools, and intra-professional interaction barriers. Differences in approaches to primary screening and digitalisation underline that local conditions and the specificity of interprofessional work determine the effectiveness of integrating preventive measures, even if global factors remain important.

Comparison with the results of S. Listl & T. Bärnighausen [41] indicates that the recorded differences in perceptions of the significance of periodontal pathology (69.64% of dentists versus 64.91% of general practitioners) reflect micro-level differences in interaction among professionals, whereas the authors interpret dental health as a global indicator of social progress. The identified difference in approaches to primary screening (60.71% of dentists versus 57.89% of general practitioners) contrasts with the proposal by S. Listl & T. Bärnighausen for unified metrics, demonstrating the lack of standardisation of practices at the level of professional interaction. The asymmetry in digitalisation (66.07% internal processes among dentists versus 49.12% patient-oriented tools among general practitioners) also does not align with the authors' approach, which emphasises digital indicators as a component of assessing social progress.

Comparison with the review by R. Venturelli *et al.* [42] indicates a shared trend of insufficient integration of dental prevention into the healthcare system. In socially vulnerable groups in Britain, key outcomes include high prevalence of caries and periodontitis, while in the present study discrepancies are manifested in functional approaches between dentists and general practitioners. The main barriers identified were related to interprofessional interaction: lack of time among general practitioners (58.93%) and lack of protocols (66.67%). At the same time, the high awareness among dentists regarding the role of periodontitis contrasts with the low level of health literacy among vulnerable groups described in British studies. The digitalisation differences do not have a direct analogue in R. Venturelli *et al.*, but they reflect a similar problem of uneven access to preventive tools – at the population level in the UK and at the level of professional roles in the local context.

The present study confirmed that financial barriers, social determinants, and the absence of clear protocols affect the effectiveness of dental prevention, consistent with the conclusions of G. Dunleavy *et al.* [43]

on inequalities in access to treatment and resources. The active use of digital technologies by general practitioners (49.12%) may potentially reduce caries progression and associated costs, in line with modelling of preventive measures in high-risk groups. These data indicate that integrating the dental component into the healthcare system requires simultaneous consideration of professional, organisational, and social factors at both local and population levels. The economic consequences of caries among children become significantly more pronounced in families experiencing difficult life circumstances. Limited family resources increase the risk of inflammatory processes in periodontal tissues, which correlates with the empirical findings on the relationship between social background and dental disorders. Comparison with the work of A. Vukovic *et al.* [44] shows that socio-economic factors substantially determine oral health: in Western Europe, children have a lower risk of caries compared with Eastern European countries, while in the local study the impact of periodontitis on general health was indicated by 69.64% of dentists and 64.91% of general practitioners. Differences in perceptions of the role of primary screening reflect intra-professional differentiation, analogous to socio-economic imbalances in access to dental care.

Comparison with the study by S. Shanmugasundaram & S. Karmakar [32] confirms the impact of excessive sugar consumption on the development of inflammatory periodontal processes and increased risk of systemic complications. In the present study, dentists and general practitioners recognised the importance of dental pathologies for patients' overall health, while noting differences in perceptions of the role of primary screening and the use of digital technologies for monitoring. Both studies highlight the need for early identification of risk factors and preventive measures, confirming the importance of simultaneous emphasis on clinical and organisational aspects of preventing dental diseases. Comparison with F. Al-Habib *et al.* [45] demonstrates that physicians' high awareness of the link between periodontitis and systemic diseases is consistent with the present study, where dentists and general practitioners noted the critical impact of dental pathologies on general health. Differences in perceptions of the role of primary screening and the focus of digitalisation in the local study contrast with the correlation between awareness and frequency of referrals to dental practitioners reported in that work. The study by E. Akbeyaz Sivet *et al.* [46] confirms the importance of improving paediatricians' knowledge about oral health, aligning with results where general practitioners highlighted socio-economic determinants and financial barriers as key prevention factors. Both studies emphasise the need for an integrated approach and interprofessional coordination for effective prevention of dental diseases, while also demonstrating that translating conceptual strategies into practice requires specific micro-level solutions.

Overall, the findings demonstrate that the effectiveness of integrating dental health into the healthcare system is determined not only by broad strategic orientations but also by the concrete conditions of professional interaction. The identified differences in role perceptions, approaches to primary screening, and the use of digital technologies confirm the presence of structural and functional barriers that complicate the practical implementation of integrated models. The comprehensive analysis indicates that achieving consistency between conceptual recommendations and everyday operational algorithms requires a systematic review of professional functions, standardisation of protocols, and strengthened interprofessional communication.

CONCLUSIONS

The study produced comprehensive conclusions summarising the theoretical positions and the results of the empirical component, including quantitative survey data. The findings confirmed the strategic importance of dental health as an integral indicator of social determinants and the effectiveness of the public health system. The analysis demonstrated that dental health functions as a sensitive marker of social inequality, since clinical indicators such as caries prevalence and tooth loss show a direct relationship with income, education, and living conditions. The empirical study confirmed a high level of specialists' awareness of the relationship between periodontitis and systemic conditions, reflected in dentists' selection of the maximum significance score (69.64%) and the predominance of a score of 4 among general practitioners (64.91%). The analysis revealed functional differences in defining the role of primary screening: 60.71% of dentists consider it an exclusive competence, whereas 57.89% of general practitioners emphasise its necessity for patient referral. Digital technologies are used unevenly: general practitioners use telemedicine tools in 49.12% of cases, while 66.07% of dentists limit digital use to local internal clinical processes. Key interaction barriers also differ: dentists report time constraints (58.93%), while general practitioners report lack of protocols and funding (66.67%). The results indicate the need to standardise procedures and strengthen interprofessional coordination. Thus, the study findings confirm the need for systemic changes, including updating regulatory and financial support, scaling preventive programmes, and developing interdisciplinary interaction supported by technological resources. The data indicate that integrating dental health into the public health system is a justified, evidence-based, and socially significant direction.

The study limitations are that the results may partially reflect the subjectivity of respondents' answers and uneven regional representation, which limits generalisation of conclusions to the entire healthcare system. Future work should focus on developing and

testing integrated dental screening protocols for general practitioners, as well as assessing the economic feasibility of their implementation within the medical guarantees programme. Additional attention is required for piloting technological solutions capable of ensuring effective communication between physicians at different levels.

None.

None.

None.

ACKNOWLEDGEMENTS

FUNDING

CONFLICT OF INTEREST

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Ukraine. Oral health country profile [Internet]. [cited 2025 September 29]. Available from: <https://surl.li/tleput>
- [2] Murray PE, Coffman JA, Garcia-Godoy F. Oral pathogens substantial burden on cancer cardiovascular diseases Alzheimer's diabetes and other systemic diseases: A public health crisis – A comprehensive review. *Pathogens*. 2024;13(12):1084. DOI: [10.3390/pathogens13121084](https://doi.org/10.3390/pathogens13121084)
- [3] Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7:109–22. DOI: [10.1002/cre2.336](https://doi.org/10.1002/cre2.336)
- [4] Arbildo-Vega HI, Cruzado-Oliva FH, Infantes-Ruiz ED, Coronel-Zubiate FT, Becerra-Atoche EG, Terrones-Campos W, et al. An umbrella review of the association between periodontal disease and diabetes mellitus. *Healthcare*. 2024;12(22):2311. DOI: [10.3390/healthcare12222311](https://doi.org/10.3390/healthcare12222311)
- [5] Ruban OI, Yashchenko YB. Dental health of the population and priority directions of its improvement. *Clin Prev Med*. 2023;1:86–92. DOI: [10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.12](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.12)
- [6] Yang J, Zhang Q, Zheng D. The economic consequences of oral disorders at global regional and national levels. *BMC Oral Health*. 2025;25:1802. DOI: [10.1186/s12903-025-07205-6](https://doi.org/10.1186/s12903-025-07205-6)
- [7] Artemchuk L, Lytvynova L, Donik O, Orlychenko K. Provision of dental care to the population of Ukraine: 15-year dynamics and current problems. *Ukr Dent Almanac*. 2025;1:78–84. DOI: [10.31718/2409-0255.1.2025.13](https://doi.org/10.31718/2409-0255.1.2025.13)
- [8] Turova LO, Vezhnovets TA, Kantsypa VYe. Analysis of awareness of the possibilities of implementing personalized medicine among doctors in Ukraine: National survey. *Clin Prev Med*. 2025;1:101–9. DOI: [10.31612/2616-4868.1.2025.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1.2025.13)
- [9] Detsyk O, Fedoryka N. Awareness and application of preventive technologies for the early detection of head and neck cancer by dentists and primary care physicians. *Arch Clin Med*. 2024;30(1):65–72. DOI: [10.21802/acm.2024.1.9](https://doi.org/10.21802/acm.2024.1.9)
- [10] Stovban I, Kuz Y. Accessibility of dental services and factors that influence it, according to a survey. *Public Health*. 2025;2:23–8. DOI: [10.32782/2077-6594/2025.2/04](https://doi.org/10.32782/2077-6594/2025.2/04)
- [11] Dahlgren G, Whitehead M. The Dahlgren-Whitehead model of health determinants: 30 years on and still chasing rainbows. *Public Health*. 2021;199:20–4. DOI: [10.1016/j.puhe.2021.08.009](https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.08.009)
- [12] Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet*. 2005;365(9464):1099–104. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)71146-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71146-6)
- [13] Sheiham A, Watt RG. The common risk factor approach: A rational basis for promoting oral health. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000;28(6):399–406. DOI: [10.1034/j.1600-0528.2000.028006399.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2000.028006399.x)
- [14] American Sociological Association. Code of Ethics [Internet]. [cited 2025 September 29]. Available from: https://www.asanet.org/wp-content/uploads/asa_code_of_ethics-june2018a.pdf
- [15] European Commission. Ethics and data protection [Internet]. [cited 2025 September 29]. Available from: <https://surl.li/cazxyj>
- [16] The World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [cited 2025 September 29]. Available from: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>
- [17] World Health Organization. Landmark global strategy on oral health adopted at World Health Assembly 75 [Internet]. [cited 2025 September 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/landmark-global-strategy-on-oral-health-adopted-at-world-health-assembly-75>
- [18] Gondro JV, Murphy K, Clarke J, Fortin Y. Factors associated with the use of oral health care services among seniors in Canada. *Health Rep*. 2024;35:6. DOI: [10.25318/82-003-x202400600002-eng](https://doi.org/10.25318/82-003-x202400600002-eng)
- [19] Stelling H, Brown M, Burford B, Blaylock P, Vance G. Valuing and retaining the dental workforce: A mixed-methods exploration of workforce sustainability in the North East of England. *BMC Health Serv Res*. 2025;25:672. DOI: [10.1186/s12913-025-12803-9](https://doi.org/10.1186/s12913-025-12803-9)
- [20] Jadidfard MP, Zafarmand AH, Shafiei S. Association between dental expenditure and socioeconomic status in Iran. *Int Dent J*. 2024;74(6):1432–7. DOI: [10.1016/j.identj.2024.04.027](https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.04.027)

- [21] Hultquist AI, Levinsson A, Robertson A, Sabel N. Integrating oral and social factors in individual caries risk assessments in preschool children: A registry-based study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2024;25(5):695–705. DOI: [10.1007/s40368-024-00928-0](https://doi.org/10.1007/s40368-024-00928-0)
- [22] Triantafyllou C, Latsou D, Psiakis V, Pierrakos G, Breda J. Addressing health inequalities in Greece: A comprehensive framework for socioeconomic determinants of health. *Healthcare*. 2025;13(19):2394. DOI: [10.3390/healthcare13192394](https://doi.org/10.3390/healthcare13192394)
- [23] Santos IC, De la Torre Canales G, Lopes DG, Mendes J, Polido M, Manso A, et al. Socio-economic inequalities in oral health among Portuguese older adults: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2024;24:3505. DOI: [10.1186/s12889-024-21049-9](https://doi.org/10.1186/s12889-024-21049-9)
- [24] Lyshol H, Grøtvedt L, Fagerhaug TN, Feuerherm AJ, Jakhelln G, Sen A. A study of socio-economic inequalities in self-reported oral and general health in South-East Norway. *Sci Rep*. 2022;12(1):13721. DOI: [10.1038/s41598-022-18055-5](https://doi.org/10.1038/s41598-022-18055-5)
- [25] Du S. Trends in socioeconomic inequalities in primary caries in China. *Int Dent J*. 2025;75(1):104454. DOI: [10.1016/j.identj.2025.104454](https://doi.org/10.1016/j.identj.2025.104454)
- [26] Pourat N, Lu C, Yu-Leffler H, Picillo B, Wendt M. The association of social determinants of health with oral health status among patients of HRSA-funded health centers in the United States. *J Public Health Dent*. 2025;85(1):61–72. DOI: [10.1111/jphd.12654](https://doi.org/10.1111/jphd.12654)
- [27] Sengupta K, Bihrmann K, Christensen LB, Mortensen LH, Andersen I, Ersbøll AK. Development of geographic inequality in dental caries and its association with socioeconomic factors over an 18-year period in Denmark. *BMC Oral Health*. 2023;23:662. DOI: [10.1186/s12903-023-03373-5](https://doi.org/10.1186/s12903-023-03373-5)
- [28] Rødseth SC, Høvik H, Bjertness E, Skudutyte-Rysstad R. Exploring socioeconomic inequality in caries experience in an adult Norwegian population: The HUNT4 Oral Health Study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2024;52(5):690–8. DOI: [10.1111/cdoe.12960](https://doi.org/10.1111/cdoe.12960)
- [29] Campus G, Cocco F, Strohmenger L, Balian A, Arghittu A, Cagetti MG. Inequalities in caries among pre-school Italian children with different background. *BMC Pediatr*. 2022;22:443. DOI: [10.1186/s12887-022-03470-4](https://doi.org/10.1186/s12887-022-03470-4)
- [30] Limo L, Nicholson K, Stranges S, Gomaa N. Suboptimal oral health, multimorbidity, and access to dental care. *JDR Clin Transl Res*. 2024;9(1):13S–22S. DOI: [10.1177/23800844241273760](https://doi.org/10.1177/23800844241273760)
- [31] Joudi A, Sargeran K, Hessari H. To appreciate the influence of contributed determinants on dental care utilization in the context of socio-economic inequalities. *Int J Equity Health*. 2024;23:141. DOI: [10.1186/s12939-024-02220-5](https://doi.org/10.1186/s12939-024-02220-5)
- [32] Shanmugasundaram S, Karmakar S. Excess dietary sugar and its impact on periodontal inflammation: A narrative review. *BDJ Open*. 2024;10:78. DOI: [10.1038/s41405-024-00265-w](https://doi.org/10.1038/s41405-024-00265-w)
- [33] Kusama T, Nakazawa N, Takeuchi K, Kiuchi S, Osaka K. Free sugar intake and periodontal diseases: A systematic review. *Nutrients*. 2022;14(21):4444. DOI: [10.3390/nu14214444](https://doi.org/10.3390/nu14214444)
- [34] Zhang B, Zhao M, Duan S, Tian J, Lei L, Huang R. An economic evaluation of pit and fissure sealants and fluoride varnishes in preventing dental caries: A systematic review. *J Clin Pediatr Dent*. 2023;47(5):4–11. DOI: [10.22514/jocpd.2023.048](https://doi.org/10.22514/jocpd.2023.048)
- [35] Usuga-Vacca M, Díaz-Báez D, Beltrán EO, Cortes A, Vargas-Sanchez PK, Avila V. Oral diseases and systemic conditions: Correlation analyses from the Colombian national health records between 2016 and 2023. *Front Oral Health*. 2024;5:1466427. DOI: [10.3389/froh.2024.1466427](https://doi.org/10.3389/froh.2024.1466427)
- [36] Emami E, Harnagea H, Girard F, Charbonneau A, Voyer R, Bedos CP, Chartier M, et al. Integration of oral health into primary care: A scoping review protocol. *BMJ Open*. 2016;6(10):e013807. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-013807](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013807)
- [37] Rock LD, Allison PJ. [A milestone for the oral health community: Canada's first National Oral Health Research Strategy \(2024-2030\)](https://doi.org/10.1111/cdoe.12960). *Can J Dent Hyg*. 2024;58(3):143–6.
- [38] Prasad M, Manjunath C, Murthy AK, Sampath A, Jaiswal S, Mohapatra A. Integration of oral health into primary health care: A systematic review. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(6):1838–1845. DOI: [10.4103/jfmppc.jfmppc.286.19](https://doi.org/10.4103/jfmppc.jfmppc.286.19)
- [39] Busse R, Klazinga N, Panteli D, Quentin W. [Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies \[Internet\]](https://doi.org/10.1111/cdoe.12960). Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies; 2019.
- [40] Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249–60. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)
- [41] Listl S, Bärnighausen T. Oral health as a marker of social progress. *J Dent Res*. 2025;104(8):820–7. DOI: [10.1177/00220345251324120](https://doi.org/10.1177/00220345251324120)

- [42] Venturelli R, Blokland A, Tsakos G, Stennett M, Makhani S, Jones K, et al. Oral health inequalities concerning socially vulnerable population groups in the United Kingdom: A scoping review. *Br Dent J*. 2025. DOI: [10.1038/s41415-025-8916-8](https://doi.org/10.1038/s41415-025-8916-8)
- [43] Dunleavy G, Verma N, Raghupathy R, Jain S, Hofmeister J, Cook R, et al. Inequalities in oral health: estimating the longitudinal economic burden of dental caries by deprivation status in six countries. *BMC Public Health*. 2024;24:3239. DOI: [10.1186/s12889-024-20652-0](https://doi.org/10.1186/s12889-024-20652-0)
- [44] Vukovic A, Schmutz KA, Borg-Bartolo R, Cocco F, Rosianu RS, Jorda R, et al. Caries status in 12-year-old children, geographical location and socioeconomic conditions across European countries: A systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent*. 2025;35(1):201–15. DOI: [10.1111/ipd.13224](https://doi.org/10.1111/ipd.13224)
- [45] Al-Habib F, Al Abdulbaqi F, Alibrahim H, Alhamdan Y, Nazir MA, AlHumaid J. Physicians' awareness of oral-systemic links and its association with physician-reported patient referral to dentists. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276479. DOI: [10.1371/journal.pone.0276479](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276479)
- [46] Akbeyaz Sivet E, Yilmazkasapoglu Turkey E, Akbeyaz IH, Kargul B. Knowledge, attitudes, and practice of general pediatricians and pediatric subspecialists towards oral health in children: A survey in Turkey. *J Clin Pediatr Dent*. 2024;48(4):139–48. DOI: [10.22514/jocpd.2024.087](https://doi.org/10.22514/jocpd.2024.087)

Валентина Косенко

Кандидат медичних наук, викладач
Житомирський медичний інститут
10002, вул. Велика Бердичівська, 46/15, м. Житомир, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-4486-8317>

Стоматологічне здоров'я як складова громадського здоров'я: проблема міжсекторальної взаємодії стоматологів і первинної ланки

Анотація. Метою дослідження було оцінити роль стоматологічного здоров'я як складового елементу системи громадського здоров'я та визначити ключові чинники, що впливають на його рівень. Методологія складалася з комплексного аналізу наукової літератури щодо соціальних, поведінкових та організаційних детермінант стоматологічного здоров'я, та проведеного анонімного онлайн-анкетування серед 113 лікарів-стоматологів та лікарів первинної ланки для оцінки їхніх поглядів на міжсекторальну взаємодію у сфері профілактики. Результати дослідження засвідчили, що стоматологічне здоров'я є критичним індикатором соціальної нерівності та загального стану здоров'я. У професійній оцінці респондентів 69,64 % стоматологів відзначили максимальне значення (5 балів) впливу нелікованих захворювань ротової порожнини на загальне здоров'я, тоді як 64,91 % лікарів первинної ланки оцінили його на 4 бали, підтверджуючи високий рівень обізнаності щодо двосторонніх зв'язків. При цьому 60,71 % стоматологів вважали первинний скринінг виключною компетенцією стоматолога, а 57,89 % лікарів первинної ланки – частиною своєї практики. Використання цифрових технологій для моніторингу пацієнтів відзначили 49,12 % лікарів первинної ланки, тоді як 66,07 % стоматологів застосовували їх переважно для внутрішньоклінічних процесів. Основні бар'єри співпраці включали брак протоколів і фінансування (66,67 %) та обмеження часу у колег (58,93 %), а пріоритети профілактики розходилися між соціально-економічними чинниками та низькою медичною грамотністю (46,43 %). Практична значущість дослідження полягає у формуванні доказової основи для розробки інтегрованих профілактичних стратегій і міжсекторальних протоколів, спрямованих на зменшення соціальних нерівностей та підвищення ефективності стоматологічного здоров'я населення

Ключові слова: ротова порожнина; соціальні детермінанти; профілактика; карієс; пародонтит

**І. А. Костюк***

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-3689-3379>

К. Л. Косяченко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-0472-2196>

Госпітальна оцінка медичних технологій як інструмент прийняття управлінських рішень: методологічний аналіз

Актуальність. Сучасна система охорони здоров'я потребує ефективних механізмів оцінки медичних технологій (ОМТ) на рівні закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) для забезпечення науково обґрунтованого впровадження інновацій, оптимізації ресурсів та підвищення якості медичної допомоги. Відсутність системного підходу до госпітальної ОМТ може призводити до неефективного використання ресурсів, прийняття необґрунтованих управлінських рішень і ризику для пацієнтів.

Ціль: обґрунтувати та розробити дорожню карту проведення оцінювання МТ на рівні ЗОЗ шляхом адаптації міжнародної методології госпітальної ОМТ до умов вітчизняної практики з метою забезпечення комплексної оцінки клінічної, економічної, організаційної та стратегічної ефективності медичних технологій і підтримки обґрунтованих управлінських рішень щодо їх впровадження.

Матеріали та методи. У дослідженні використано методи аналізу та синтезу для узагальнення міжнародного й національного досвіду впровадження ОМТ, контент-аналіз нормативно-правових актів та систематизацію підходів до госпітальної ОМТ. Інформаційною базою стали публікації PubMed та Cochrane Library, рекомендації EUnetHTA, AdHOpHTA, DACENTA та матеріали пілотних проєктів в Україні.

Результати. Узагальнено структурований алгоритм госпітальної ОМТ, що включає п'ять ключових етапів, визначає ролі мультидисциплінарної робочої групи та інтегрує інструменти для оцінки клінічної, економічної, організаційної та стратегічної ефективності медичної технології (МТ). Запропоновані підходи забезпечують прозорість процесу, обґрунтованість рішень, оптимізацію ресурсів та прогнозування коротко- і довгострокових фінансових наслідків.

Висновки. Застосування комплексного підходу до госпітальної ОМТ дозволяє приймати обґрунтовані управлінські рішення щодо впровадження або вилучення МТ, зменшуючи ризики необґрунтованих рішень, стимулює інновації у ЗОЗ та підвищує довіру стейкхолдерів.

Ключові слова: госпітальна оцінка медичних технологій, міні-звіт, мультидисциплінарна команда, заклад охорони здоров'я, впровадження медичних технологій.

АКТУАЛЬНІСТЬ

У сучасних умовах трансформації системи охорони здоров'я України, що супроводжується реформуванням фінансування, децентралізацією управління та зростання автономії закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), особливої актуальності набуває питання раціонального використання ресурсів. Одночасно з цим спостерігається стрімкий розвиток та активне впровадження нових медичних

технологій (МТ), що створює додаткові виклики для керівників ЗОЗ у частині прийняття обґрунтованих управлінських рішень [1].

Оцінка медичних технологій (ОМТ) є визаним у світі інструментом підтримки прийняття рішень, що базується на комплексному аналізі клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності, організаційних, соціальних та етичних

Suggested Citation:

Kostiuk IA, Kosyachenko KL. Hospital-based health technology assessment as a tool for managerial decision-making: Methodological analysis. Med Sci Ukr. 2026;22(1):145–52. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.17>

*Corresponding author (kostiuk.iryana@nmu.ua)



аспектів застосування МТ. На національному рівні ОМТ використовується для формування політики відшкодування, оновлення стандартів лікування та прийняття стратегічних рішень. Водночас саме ЗОЗ є основною точкою впровадження нових і інноваційних МТ у практику надання медичної допомоги [2-4].

Госпітальна ОМТ дозволяє адаптувати принципи доказової медицини та економічного аналізу до конкретних умов діяльності ЗОЗ. Вона забезпечує можливість оцінити доцільність впровадження або вилучення МТ з урахуванням профілю закладу, структури пацієнтів, кадрових та фінансових ресурсів. Запровадження цього інструменту сприяє підвищенню прозорості процесів закупівель, ефективному плануванню бюджету та покращенню якості медичної допомоги.

Особливу цінність госпітальна ОМТ має для ЗОЗ із високою діагностичною та операційною активністю, де використовується широкий спектр МТ і де ризики неефективних інвестицій є найбільш значимими. Саме тому адаптація методологічних підходів до національного виміру системи охорони здоров'я є актуальним завданням.

Ціль: обґрунтувати та розробити дорожню карту проведення оцінювання МТ на рівні ЗОЗ шляхом адаптації міжнародної методології госпітальної ОМТ до умов вітчизняної практики з метою забезпечення комплексної оцінки клінічної, економічної, організаційної та стратегічної ефективності МТ і підтримки обґрунтованих управлінських рішень щодо їх впровадження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проведеному дослідженні застосовано комплекс загальнонаукових методів дослідження, зокрема використано методи аналізу та синтезу для узагальнення міжнародного та національного досвіду впровадження ОМТ, контент-аналіз нормативно-правових актів і документів у сфері охорони здоров'я, а також систематизацію підходів до проведення госпітальної ОМТ.

Інформаційну базу дослідження становили наукові публікації з баз даних PubMed та Cochrane Library, рекомендації міжнародних організацій (EUnetHTA, AdHOPHTA, DACENTA), матеріали пілотних проєктів із впровадження госпітальної ОМТ в Україні. Пошук публікацій проводився за чітко визначеними ключовими словами та комбінаціями термінів, включно з «health technology assessment»,

«hospital-based health technology assessment», «mini-report», «mini-report», «budget impact analysis». Дані з відібраних джерел аналізувалися за допомогою підходу PRISMA: проведено поетапний відбір, синтез отриманих результатів та систематизацію практик впровадження та проведення госпітальної ОМТ в Україні та за кордоном.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для ефективного впровадження МТ необхідний системний та комплексний підхід до їх оцінювання, який охоплює клінічні, економічні, організаційні та стратегічні аспекти. У цьому контексті European Network for Health Technology Assessment (EunetHTA) розробила базову модель для ОМТ – HTA Core Model®, що враховує положення Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2011/24/EU, спрямованої на розвиток співпраці у сфері ОМТ та обмін науково-практичною інформацією між країнами Європейського Союзу [5].

На основі HTA Core Model® ініціатива Adopting Hospital Based Health Technology Assessment (AdHOPHTA) визначила ключові аспекти, необхідні для проведення ОМТ саме на рівні ЗОЗ та розробила Базову модель госпітальної ОМТ [6, 7]. Результати оцінки у цьому підході оформлюються у вигляді звітів, які можуть бути представлено повною аналітичною формою або скороченою – у міні-звіті з госпітальної ОМТ (міні-ОМТ).

Міні-ОМТ є короткою та структурованою формою оцінювання, призначеною для оперативної підтримки управлінських рішень у ЗОЗ. Він містить ключову інформацію, необхідну для оцінки доцільності впровадження/вилучення конкретної МТ у реальній клінічній практиці. Ця форма була розроблена у 2000 році Данським центром ОМТ (Danish Centre for Health Technology Assessment – DACENTA) для організації придбання медичних виробів для ЗОЗ та стимулювання комплексного підходу до оцінювання перед новими інвестиціями. Для цілісного сприйняття та ефективного використання міні-звіту необхідно виділити його ключові характеристики. Вони відображають принципи структурованої подачі інформації, швидкої оцінки та комплексного підходу до прийняття управлінських рішень у ЗОЗ (рис. 1) [8, 9]. Міні-звіт із госпітальної ОМТ складається з п'яти основних розділів, які забезпечують комплексний аналіз МТ на всіх рівнях, включаючи ефективність, безпечність та доцільність впровадження МТ у реальній клінічній практиці ЗОЗ (рис. 2).

Стислість	• міні-звіт має обмежений обсяг та включає лише найважливіші аспекти МТ (клінічна ефективність, безпека, витрати та вплив на організацію надання медичних послуг у 303)
Швидкість складання	• міні-ОМТ призначена для проведення швидкої оцінки, що потребує обмежені часові проміжки для його підготовки
Основний фокус	• міні-ОМТ використовують для оцінки нових та перспективних МТ, для яких обмежена доказова база та незначний масив даних щодо клінічного використання
Гнучкість	• така форма звіту адаптується до конкретних потреб 303, що робить її зручним інструментом для оперативного використання

Рисунок 1. Основні характеристики міні-ОМТ**1. Короткий огляд**

- наводиться короткий огляд результатів з обґрунтуванням доцільності впровадження нової МТ в практику 303

2. Основна інформація

- х то пропонує МТ?
- х то склав звіт з госпітальної ОМТ?
- ч и інші зацікавлені сторони долучалися до пропозиції?
- ч и можливий конфлікт інтересів?
- ч и були долучення до звіту про госпітальну ОМТ експерти?
- мет а та пред мет звіту з госпітальної ОМТ за технологією TICO

3. Загальні методологічні аспекти та звітування

- чи проводився відповідний огляд літератури?
- чи звіт про госпітальну ОМТ містить додаткові матеріали/дані?
- яка якість включеної інформації/даних/досліджень?
- перелік використаних джерел
- чи ведуться які-небудь поточні дослідження МТ, яка оцінюється?

4. Результати за різними аспектами

- клінічна ефективність
- безпека пацієнтів
- економічні аспекти
- організаційні аспекти
- стратегічні аспекти
- інші потенційно важливі аспекти, які варто врахувати

5. Обговорення, висновки, результати

- обговорення невизначеності
- ч и запропонована МТ була впроваджена у інших 303 області/країни або за кордоном?
- ч и запропонована МТ пропонує будь-який відповідний державний/міжнародний орган або організація?
- які рекомендації дані на основі проведеної ОМТ?
- ч и є пропозиції щодо наступних кроків?

Рисунок 2. Структура міні-ОМТ та ключові розділи для комплексного аналізу МТ на рівні 303

Примітки: розроблено авторами на основі рекомендацій EUnetHTA, AdHOpHTA та DACENTA

Такий підхід дозволяє інтегрувати різні аспекти оцінювання, зменшуючи ризики прийняття рішень без належного наукового обґрунтування та сприяє впровадженню інновацій у ЗОЗ. Крім того, структура міні-ОМТ забезпечує швидкий доступ до ключових даних для керівництва ЗОЗ, що особливо важливо при оперативному прийнятті рішень щодо впровадження/вилучення МТ.

Для впровадження госпітальної ОМТ в Україні була розроблена Дорожня карта, яка визначає ключові етапи, послідовність дій та відповідальних учасників процесу. Вона враховує національний контекст, інституційні можливості ЗОЗ та міжнародний досвід. Використання Дорожньої карти як практичного інструменту для ЗОЗ є доцільним з кількох ключових причин:

1. Структурованість процесу. Визначення чітких етапів проведення оцінки дозволяє всім учасникам робочої групи розуміти завдання та терміни їх виконання. Такий підхід унеможливує

хаотичність процесу або пропускання важливих етапів.

2. Забезпечення прозорості та підзвітності. Кожний етап оцінки є прозорим та задокументованим, що підвищує довіру до результатів оцінки з боку керівництва ЗОЗ та інших зацікавлених осіб.

3. Оптимізація ресурсів. Використання такого інструменту дозволяє ефективно залучати людські, фінансові та матеріальні ресурси.

Дорожня карта проведення госпітальної ОМТ, яка була розроблена та апробована у пілотних проєктах на базі Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. Амосова та Комунального некомерційного підприємства «Ніжинська центральна міська лікарня імені Миколи Галицького», містить 5 основних етапів, кожен з яких має на меті забезпечити чітку організацію процесів, координацію дій між учасниками проведення госпітальної ОМТ та максимальну ефективність впровадження (рис. 3) [10].

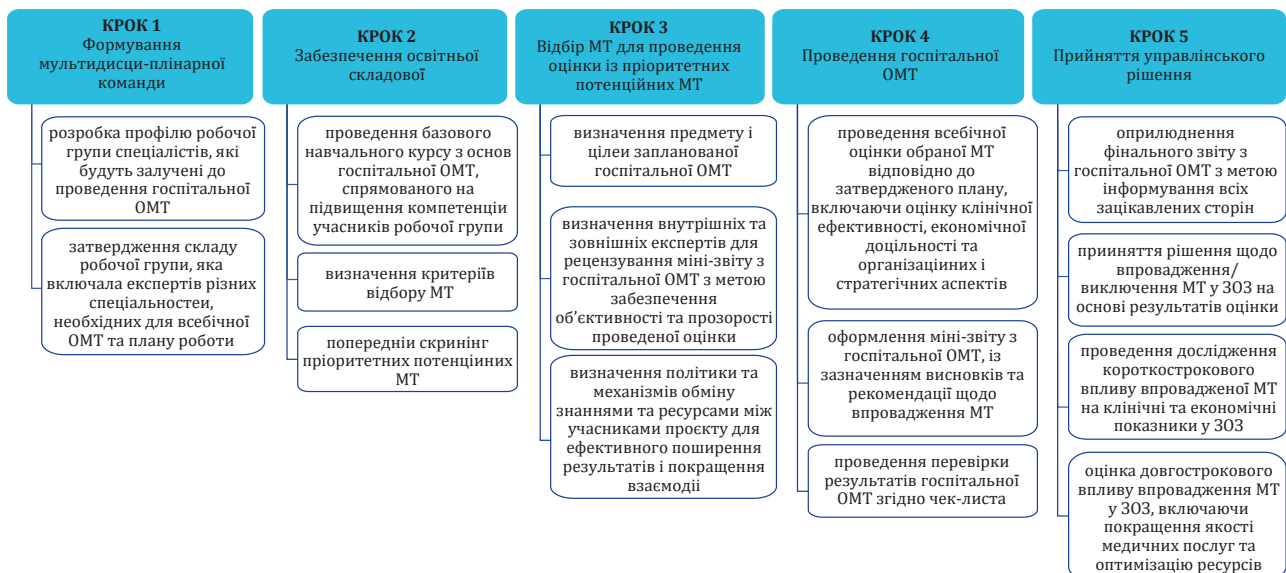


Рисунок 3. Дорожня карта проведення госпітальної ОМТ у ЗОЗ

Для ефективної реалізації госпітальної ОМТ у ЗОЗ ключовим є формування професійної мультисциплінарної команди, яка забезпечує комплексний підхід до оцінювання. Важливо не лише об'єднати фахівців із різних напрямів, а й чітко визначити їх ролі, обов'язки та сферу відповідальності. Типовий профіль робочої групи включає адміністративний, клінічний та економічний блоки, і рекомендується залучати не менше 5 учасників.

Адміністративний блок очолює головний лікар, який координує роботу групи, визначає план діяльності та контролює виконання завдань. Клінічний блок, представлений завідувачами відділень та лікуючими лікарями, відповідає за скринінг потенційних МТ, оцінку наявних доказів та підготовку

пошукової стратегії для детальної оцінки. Економічний блок включає співробітників відділів закупівель, статистики, які аналізують економічні аспекти застосування МТ, визначають витрати та формують фінансові розрахунки. Координувана робота всіх блоків забезпечує методологічно обґрунтовану ОМТ, підвищує прозорість процесу та сприяє прийняттю виваженого управлінського рішення для ЗОЗ.

На наступному етапі рекомендовано проведення установчої зустрічі та обговорення складу мультисциплінарної команди відповідно до попередньо встановлених вимог. На основі розробленого профілю робочої групи спеціалістів формується відповідна команда, склад якої затверджується

наказом 303. Після такої організаційної зустрічі необхідно оцінити рівень знань щодо госпітальної ОМТ та у разі потреби забезпечити проходження навчання (тематичні удосконалення, тематичні курси на платформі «Академія Національної служби здоров'я України») [11-13]. Після проведення навчання члени робочої групи проводять пошук пріоритетних потенційних МТ для подальшого

аналізу та представляють їх на наступній зустрічі, використовуючи інструмент для побудови пошукової стратегії TICO (technology, indication, comparator, outcomes) [14]. Після визначення декількох пріоритетних МТ робоча група обирає для проєкту одну МТ. Мультидисциплінарна команда має представити модель TICO обраної для оцінки МТ (табл. 1).

Таблиця 1. Формулювання клінічного питання із використанням інструменту TICO

Компонент TICO	Ключові аспекти опису
T – technology (технологія)	Назва та тип МТ, класифікація, дозування, частота та тривалість застосування, а також сумісність із поточною практикою 303.
I – indication (показання)	Призначення МТ (лікування, профілактика, діагностика, мониторинг), заміна або доповнення існуючих МТ. Коротко про захворювання/стан та цільового пацієнта (вік, стать, діагноз, ризик, кількість пацієнтів на рік).
C – comparator (технологія порівняння)	Альтернативні МТ та параметри порівняння (назва та тип МТ, класифікація, дозування, частота та тривалість застосування).
O – outcomes (результат)	Очікувані переваги МТ (прямі та непрямі), кінцеві показники (побічні явища, тривалість перебування, повторні перебування, вплив на бюджет, смертність).

На наступному етапі проводиться оцінювання обраних МТ за трьома основними аспектами: клінічна ефективність і безпека, економічна доцільність та організаційні й стратегічні аспекти. Для цього здійснюють пошук прямих порівняльних досліджень у базах даних доказової медицини (PubMed та Cochrane Library) [15, 16]. Сформульоване клінічне питання, представлене за допомогою інструменту TICO, перетворюють на набір ключових слів для побудови пошукової стратегії. Для їх комбінування використовують логічних операторів Boolean operators (AND, OR, NOT), які дозволяють звужувати або розширювати результати

пошуку, підвищувати релевантність інформації, відсіювати небажані результати та оптимізувати час пошуку [17].

Аналіз та інтерпретацію результатів проводять у два етапи. На першому етапі здійснюють вичитку заголовків та абстрактів публікацій, а на другому – вичитку повного тексту та оцінку відповідності компонентам TICO, з подальшим рішенням про включення або виключення дослідження з аналізу. Кількість доступних публікацій на кожному етапі відбору та алгоритм роботи з дослідженнями доцільно відображати у вигляді PRISMA Flow Diagram (рис. 4).



Рисунок 4. Алгоритм відбору публікацій відповідно до PRISMA Flow Diagram

Оцінка економічних аспектів у госпітальній ОМТ фокусується на впливі впровадження або вилучення конкретної МТ на ресурси та фінансову стабільність ЗОЗ. Ключовим інструментом є метод «Аналіз впливу на бюджет», який дозволяє оцінити фінансові наслідки рішення про інвестування або деінвестування у МТ у коротко- та довгостроковій перспективі. Аналіз проводиться з позиції суб'єкта, відповідального за фінансування, тобто ЗОЗ, та передбачає порівняння двох сценаріїв: діючого (поточного практика) та нового (запровадження або вилучення МТ). Усі припущення мають бути чітко описані та обґрунтовані із зазначенням використаних джерел інформації.

Метод «Аналіз впливу на бюджет» передбачає комплексну оцінку фінансових наслідків впровадження або вилучення МТ. До досліджуваної популяції включають усіх пацієнтів, які потенційно можуть отримати відповідну МТ, із врахуванням можливого розширення охоплення через зміну клінічної практики або підвищення обізнаності пацієнтів і лікарів. Далі формується порівняльна таблиця діючого та нового сценарію, де розраховано базовий тариф, ідентифікуючи всі витрати, пов'язані із застосуванням МТ. Отримані дані дозволяють розрахувати прогнозований вплив на бюджет протягом 5-річного часового горизонту (табл. 2) [18, 19].

Таблиця 2. Представлення результатів методу «Аналіз впливу на бюджет»

	РІК 1	РІК 2	РІК 3	РІК 4	РІК 5
Кількість пацієнтів, осіб					
Діючий сценарій					
Новий сценарій					
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій					
Новий сценарій					
Вартість сценарію за 5 років, грн					
Діючий сценарій					
Новий сценарій					

Організаційна оцінка передбачає аналіз впливу запровадження або вилучення МТ на роботу відділень, потоки пацієнтів, взаємодію із первинною ланкою медичної допомоги, а також на стратегічні аспекти діяльності ЗОЗ, включно з ефективністю управлінських процесів та ресурсним плануванням. Для цього проводять зустріч робочої групи, обговорюють відкриті питання та демонструють результати аналізу щодо відповідності запровадження МТ потребам ЗОЗ і системи охорони здоров'я загалом, враховуючи як оперативні, так і стратегічні наслідки прийняття рішення.

Заключним етапом є прийняття управлінського рішення. Необхідно оприлюднити з госпітальної ОМТ та проінформувати зацікавлені сторони. Це забезпечує прозорість процесу, підвищує довіру персоналу, пацієнтів, державних органів та громадськості, демонструючи, що вибір МТ на основі об'єктивних даних, а не комерційних інтересів. Крім того, відкрите представлення інформації про використання та оцінювання інноваційних МТ стимулює інші ЗОЗ упроваджувати нові технології та покращувати якість надання медичної допомоги.

ВИСНОВОКИ

Госпітальна ОМТ, як інструмент прийняття управлінських рішень, забезпечує системний та комплексний підхід до оцінювання МТ на рівні ЗОЗ, інтегруючи клінічні, економічні, організаційні та стратегічні аспекти. Використання структурованих методологічних інструментів у поєднанні з роботою мультидисциплінарної команди дозволяє приймати науково обґрунтовані рішення щодо запровадження або вилучення МТ, оптимізує ресурсне планування, сприяє впровадженню інновацій і підвищує прозорість та довіру всіх зацікавлених сторін.

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

Відсутні.

REFERENCE

- [1] Filiniuk O, Babenko M, Kosyachenko K, Sucu R. Current approaches of health technologies introduction in Ukrainian hospitals. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023;(5(45):16-23. doi:10.15587/2519-4852.2023.28968. Available from: https://journals.urau.ua/sr_pharm/article/view/289683. [in Ukrainian].

- [2] Nemchenko AS, Nazarkina VM, Kosyachenko KL, Babenko MM, Koba TM. Guidelines for the development and implementation of health technology assessment in Ukraine. HTA implementation methodology. Kharkiv: NFau; 2023. 77 p. [in Ukrainian].
- [3] Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 1300. On approval of the Procedure for conducting state assessment of medical technologies [Internet] 2020 December 23 [cited 2025 November 18]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1300-2020-п#Text> [in Ukrainian].
- [4] Order of the Ministry of Health of Ukraine № 593. On approval of the state health technology assessment guidance for medicinal products [Internet] 2021 March 29 [cited 2025 November 19] Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0593282-21#Text> [in Ukrainian].
- [5] EUnetHTA. European Network for Health Technology Assessment tools. [Internet] [cited 2025 November 21]. Available from: <https://tools.eunethta.be/index.html>.
- [6] Sampietro-Colom L, Lach K, Cicchetti A, Kidholm K, Pasternack I, Fure B, Rosenmöller M, Wild C, Kahveci R, Wasserfallen JB, Kiivet RA, et al. The AdHopHTA handbook: a handbook of hospitalbased Health Technology Assessment (HB-HTA); Public deliverable; The AdHopHTA Project (FP7/2007-13 grant agreement nr 305018); 2015. 222 p. Available from: <https://www.adhophta.eu/handbook>.
- [7] AdHopHTA: an European Project on Hospital Based Health Technology Assessment. 2025 [Internet] [cited 2025 November 21]. Available from: <https://www.adhophta.eu/>.
- [8] Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA). Introduction to mini-HTA – a management and decision support tool for the hospital service. Copenhagen: The National Board of Health; 2005. 32 p.
- [9] Filiniuk OM, Babenko MM, Kosyachenko KL. Recommendations for the implementation of hospital-based health technology assessment in healthcare institutions: methodological recommendations. Kyiv: O.O. Bohomolets National Medical University; 2023. 72 p. [in Ukrainian].
- [10] Kostiuk IA, Filiniuk OM, Lyaskovskiy TM, Hryshchenko VM, Ditkivskiy IO, Voloshyn DV, Yakovets VS, Unitska OM, Kosyachenko KL, Suci R. Hospital-based health technology assessment in Ukraine: results of a pilot project and recommendations for further implementation. Ukrainian Medical Journal. 2024;(7):86. doi:10.32471/umj.1680-3051.165.260664. [in Ukrainian].
- [11] Filiniuk OM, Kostiuk IA, Babenko MM, Kosyachenko KL. The first experience of developing a training methodology for hospital-based health technology assessment in Ukraine. Social Pharmacy in Healthcare. 2023;9(1):3–8. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.279>. [in Ukrainian].
- [12] NSZU Academy. Course «Hospital-based Health Technology Assessment» [cited 2025 November 21]. Available from: <https://academy.nszu.gov.ua/enrol/index.php?id=278>. [in Ukrainian].
- [13] O. Bogomolets National Medical University. Academic calendar plan of specialization cycles, internships, thematic improvement and continuing medical education events of O. Bogomolets National Medical University in 2025 [Internet]. [cited 2025 November 21]. Available from: <https://nmuofficial.com/vipusniku/institut-pislyadyplomnoyi-osvity/likaryam/>. [in Ukrainian].
- [14] Filiniuk OM, Aleshko DV, Babenko MM, Kosyachenko KL, Kahvechi R. Legal framework for decision-making on the implementation of health technologies at the healthcare facility level in Ukraine. Pharmaceutical Journal. 2022;77(1):6–14. Available from: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.01>. [in Ukrainian].
- [15] PubMed. [Internet]. [cited 2025 November 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- [16] Cochrane Library. [Internet]. [cited 2025 November 19]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/>.
- [17] Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses. PRISMA flow diagram. 2020 [Internet] [cited 2025 November 19]. Available from: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>.
- [18] Mauskopf J, Earnshaw SR, Brogan A, Wolowacz S, Brodtkorb TH. Budget Impact Analysis of Health Care Interventions: A Practical Guide. Cham: Springer International Publishing AG; 2017. 224 p.
- [19] NPDUIS. Budget impact analysis guidelines: guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. Patented Medicine Prices Review Board. Ottawa: PMPRB; 2020. 41 p. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/pmprb-cepmb/documents/reports-and-studies/budget-impact-analysis-guidelines/PMPRB-BIA-Guidelines-en.pdf>.

I. A. Kostiuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-3689-3379>

K.L. Kosyachenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-0472-2196>

Hospital-based health technology assessment as a tool for managerial decision-making: Methodological analysis

Background. The modern healthcare system requires effective mechanisms for health technology assessment (HTA) at the level of healthcare institutions (HCI) to ensure evidence-based implementation of innovations, optimize resources, and improve the quality of medical care. The absence of a systematic approach to hospital-based HTA may lead to inefficient resource utilization, unjustified managerial decisions, and increased risks for patients.

Aim: to summarize and scientifically substantiate approaches to implementing hospital-based HTA through the development of a structured HTA algorithm to support managerial decisions regarding the adoption or withdrawal of medical technologies (MT) in healthcare institutions.

Materials and methods. The study employed analysis and synthesis to generalize international and experience in HTA implementation, content analysis of legislative and regulatory documents, and systematization of approaches to hospital-based HTA. The information base included publications from PubMed and Cochrane Library, recommendations from international organizations (EUnetHTA, AdHopHTA, DACENTA), and materials from pilot projects on hospital-based HTA in Ukraine.

Results. A structured algorithm for hospital-based HTA was developed, comprising five key stages, defining the roles of a multidisciplinary team, and integration tools for assessing the clinical, economic, organizational, and strategic effectiveness of MT. The proposed approach ensures process transparency, supports evidence-based decision-making, optimizes resource allocation, and enables short- and long-term financial impact forecasting.

Conclusions. The application of a comprehensive hospital-based HTA approach allows healthcare institutions to make informed managerial decisions regarding the adoption or withdrawal of MT, reduced the risks of unjustified decisions, promotes innovation within HCIs, and increases stakeholder trust.

Keywords: Hospital-Based Health Technology Assessment, Mini-Report, Multidisciplinary Team, Healthcare Institution, Medical Technology Implementation.

**О. В. Печак***

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-6986-7882>

Клінічний аудит антибіотикотерапії в умовах стаціонару: ретроспективний аналіз практики 48-годинного перегляду антибіотикотерапії

Актуальність. Рациональне застосування антибактеріальних препаратів є ключовим компонентом забезпечення якості медичної допомоги та стримування поширення антибіотикорезистентності, яка розглядається як одна з провідних глобальних загроз для здоров'я населення.

Ціль: оцінити якість антибіотикотерапії в умовах стаціонару шляхом ретроспективного клінічного аудиту з акцентом на відповідність призначень чинним рекомендаціям, коректність параметрів лікування та практику 48-годинного перегляду антибіотикотерапії у 2024 році, а також відповідність ключовим індикаторам якості, визначеним стандартом МОЗ України № 823.

Матеріали та методи. Проведений одноцентровий ретроспективний аналіз у форматі клінічного аудиту. Проаналізовано 177 клінічних епізодів призначення антибіотикотерапії у стаціонарі за період січень–грудень 2024 року. Оцінювали документування показань, відповідність вибору антибіотика рекомендаціям, коректність дози, шляху введення та тривалості лікування, а також факт і результати 48-годинного перегляду терапії. Статистичний аналіз мав описовий характер; результати подано у вигляді n/N (%) з розрахунком 95 % довірчих інтервалів.

Результати. Заповнена форма призначення антибіотикотерапії була наявна у 93,2 % клінічних епізодів, задокументовані показання – у 74,6 %. Вибір антибактеріального препарату відповідав чинним рекомендаціям у 94,1 % випадків. Антибіотикотерапія була переглянута через 48 годин у 88,7 % клінічних епізодів; серед них у 49,0 % лікування припиняли, у 38,2 % – проводили деескалацію. Комбінована терапія застосовувалася у 67,2 % клінічних епізодів як стартова емпірична стратегія, однак у більшості випадків після 48-годинного перегляду вона була деескалована або припинена. Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження здійснено у 92,0 % випадків, проте лише у 40,0 % епізодів із наявними даними результати дослідження вплинули на вибір антибіотикотерапії.

Висновки. Результати клінічного аудиту свідчать про високий рівень дотримання принципів рациональної антибіотикотерапії та ефективну практику документованого перегляду лікування через 48 годин як стандартизованої часової точки у межах рекомендованого інтервалу 48-72 години. Водночас виявлено підвищення повноти документування показань та більш системне використання результатів мікробіологічних досліджень для оптимізації терапії відповідно до індикаторів якості стандарту МОЗ України № 823. Структурований підхід до призначення і перегляду антибіотикотерапії є ефективним інструментом підвищення якості медичної допомоги.

Ключові слова: антибіотикотерапія, клінічний аудит, програми адміністрування антимікробних препаратів, деескалація, 48-годинний перегляд.

Актуальність. Антимікробна резистентність є однією з найсерйозніших загроз сучасній медицині та асоціюється зі зростанням смертності, тривалості госпіталізації й витрат системи охорони здоров'я [1]. За оцінками глобального тягаря хвороб, резистентні бактеріальні інфекції щорічно призводять до

мільйонів летальних випадків у світі, що підкреслює необхідність системних заходів з оптимізації застосування антибактеріальних препаратів [1,2].

Одним із найбільш ефективних інструментів протидії нераціональному використанню антибіотиків є впровадження програм адміністрування

Suggested Citation:

Pechak OV. Clinical audit of antibiotic therapy in a hospital setting: a retrospective analysis of 48-hour antibiotic review practice. Med Sci Ukr. 2026;22(1):153–9. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.18>

*Corresponding author (o.pechak@nmu.ua)



антимікробних препаратів (ПААП). До ключових компонентів ПААП входять документування показань до призначення антибактеріальних препаратів, відповідність призначень клінічним рекомендаціям, оптимізація параметрів лікування та своєчасний структурований перегляд антибіотикотерапії [2–5]. Особливе значення має 48-72-годинний перегляд лікування, відомий як «antibiotic time-out» або принцип «Start Smart – Then Focus», що дозволяє приймати обґрунтовані рішення щодо деескалації, припинення або корекції терапії [3, 4]. У межах ПААП 48-72-годинний перегляд антибіотикотерапії розглядається не лише як клінічна процедура, а й як інструмент формування відповідальної моделі прийняття рішень, спрямований на запобігання інерційному продовженню антибактеріального лікування та забезпечення його клінічної обґрунтованості («stop or justify continue») [9, 10]. Ефективність такого підходу підтверджена результатами рандомізованих досліджень, зокрема програми Antibiotic Review Kit (ARK), яка продемонструвала зменшення антибіотикоспоживання без негативного впливу на клінічні результати пацієнтів [8].

В Україні організаційні засади раціонального застосування антибактеріальних препаратів та впровадження програм адміністрування антимікробних препаратів визначені чинними нормативними документами МОЗ України, зокрема стандартами медичної допомоги, затвердженими наказом № 823 від 18.05.2022, а також документами з інфекційної профілактики та інфекційного контролю (наказ МОЗ України № 1614 від 03.08.2021) [11, 12]. Водночас реальна клінічна практика може відрізнятися від формальних вимог, що зумовлює необхідність проведення локальних клінічних аудитів.

Клінічний аудит і зворотний зв'язок визнані ефективними інструментами покращення професійної практики та підвищення якості медичної допомоги [6, 7]. Особливо актуальним є аналіз реальної практики антибіотикотерапії в умовах стаціонару, де антибактеріальні препарати часто призначаються емпірично, зокрема у вигляді комбінованих схем лікування.

Незважаючи на наявність міжнародних рекомендацій та нормативного регулювання в Україні, опубліковані дані щодо реальної практики документованого 48-72-годинного перегляду антибіотикотерапії у стаціонарних закладах залишаються обмеженими. Зокрема, у вітчизняній літературі недостатньо представлені результати систематизованих клінічних аудитів впровадження ПААП у закладах акушерсько-гінекологічного профілю.

Ціль: оцінити якість антибіотикотерапії в умовах стаціонару шляхом ретроспективного клінічного аудиту з акцентом на відповідність призначень чинним рекомендаціям, коректність параметрів лікування та практику 48-годинного перегляду

антибіотикотерапії у 2024 році, а також відповідність ключовим індикаторам якості, визначеним стандартом МОЗ України № 823.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження. Проведено одноцентрове ретроспективне описове дослідження у форматі клінічного аудиту якості антибіотикотерапії.

Характеристика вибірки. До аналізу включено 177 клінічних епізодів антибіотикотерапії, проведених у стаціонарі Комунального некомерційного підприємства «Київський міський пологовий будинок № 5» упродовж 2024 року. У включених клінічних епізодах антибіотикотерапія ініціювалася з приводу підозри або наявності інфекційних процесів різної локалізації та клінічного походження. Вибірка охоплювала акушерсько-гінекологічні інфекції, інфекції перинатального та післяпологового періодів, інфекції сечовивідних шляхів, респіраторні інфекції, інфекції шкіри та м'яких тканин, а також абдомінальні та післяопераційні інфекційні ускладнення. У частині клінічних епізодів антибіотикотерапія призначалася емпірично за наявності клінічних ознак інфекції або з профілактичною метою в умовах підвищеного інфекційного ризику, включно зі спостереженням за пацієнтами або новонародженими з підозрою на інфекційне захворювання. Таким чином, вибірка відображає широкий спектр клінічних ситуацій, характерних для повсякденної практики стаціонару.

Один клінічний епізод визначали як один випадок призначення антибактеріальної терапії одному пацієнту з подальшим можливим переглядом лікування через 48 годин. Дані за 2022–2023 роки використовувалися виключно для описового контексту. Дані отримано на базі багатопрофільного стаціонару акушерсько-гінекологічного профілю, що надає допомогу вагітним, породіллям, гінекологічним пацієнткам та новонародженим.

Збір даних здійснювали шляхом ретроспективного аналізу медичної документації з використанням стандартизованої форми аудиту відповідно до рекомендацій ВООЗ та CDC [2–4]. Оцінювані показники відповідали ключовим індикаторам якості стандарту МОЗ України № 823, зокрема документуванню показань, проведенню мікробіологічного дослідження та використанню його результатів для оптимізації антибіотикотерапії (за наявності відповідних даних у документації) [11].

48-годинний перегляд антибіотикотерапії. Перегляд антибіотикотерапії оцінювали як ключовий індикатор якості лікування відповідно до підходу review-and-revise, рекомендованого міжнародними інструментами програм адміністрування антимікробних препаратів, які передбачають переоцінку терапії у часовому інтервалі 48–72 години після її ініціації [3, 4]. У межах чинних національних

стандартів та організаційних документів щодо раціонального застосування антибактеріальних препаратів кожен випадок призначення антибіотикотерапії передбачає належне документування клінічного обґрунтування та подальшої оцінки доцільності її продовження. У цьому дослідженні як стандартизовану часову точку оцінки використовували документований перегляд антибіотикотерапії через 48 годин після її ініціації, що відповідає рекомендованому стандартом МОЗ України № 823 часовому інтервалу 48-72 години та локальному алгоритму закладу. Перегляд включав оцінку клінічної динаміки пацієнта, результатів лабораторних і мікробіологічних досліджень (за наявності) та формулювання рішення щодо припинення, деескалації, продовження або ескалації лікування. Відсутність задокументованого рішення щодо перегляду розцінювалася як невідповідність локальному алгоритму оцінки якості антибіотикотерапії незалежно від фактичного клінічного ведення пацієнта.

Статистичний аналіз. Статистичний аналіз мав описовий характер. Категоріальні змінні наведено у вигляді n/N (%) із розрахунком 95 % довірчих інтервалів, обчислених за методом Вілсона.

Етичні аспекти дослідження. Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики, норм Гельсінської декларації та чинних національних і міжнародних стандартів. Матеріали дослідження були розглянуті та схвалені Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 196 від 23.06.2025 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Усі 177 клінічних епізодів були включені до аналізу. Для окремих показників аналіз проводили серед клінічних епізодів, у яких відповідна інформація була наявна в медичній документації, що зумовило

різну кількість спостережень у піданалізах. Заповнена форма призначення антибіотикотерапії була наявна у 165 із 177 епізодів (93,2 %; 95 % ДІ 88,5-96,1 %). Задокументовані показання до призначення антибактеріального препарату відмічалися у 132 випадках (74,6 %; 95 % ДІ 67,7-80,4 %). Вибір антибіотикотерапії відповідав чинним національним або локальним рекомендаціям у 160 із 170 клінічних епізодів, доступних для оцінки (94,1 %; 95 % ДІ 89,5-96,8 %).

Оцінка коректності параметрів призначення продемонструвала високий рівень відповідності стандартам. Коректна доза антибактеріального препарату була зафіксована у 162 із 163 випадків (99,4%), коректний шлях введення – у всіх 163 оцінених епізодах (100 %), а коректна тривалість лікування – у 156 із 163 епізодів (95,7 %).

Антибіотикотерапія була переглянута через 48 годин у 157 із 177 клінічних епізодів (88,7 %; 95 % ДІ 83,2-92,6 %). Серед епізодів із проведеним переглядом у 77 випадках (49,0 %) антибіотикотерапію було припинено, у 60 випадках (38,2 %) – проведено деескалацію. Продовження лікування без змін зафіксовано у 18 епізодах (11,5 %), тоді як ескалація антибіотикотерапії спостерігалася лише у 2 випадках (1,3 %) (рис. 1А). Аналіз стартових схем лікування показав, що у 119 із 177 клінічних епізодів (67,2 %) антибіотикотерапія була призначена у вигляді комбінованої терапії, тоді як у 58 випадках (32,8 %) застосовувалася монотерапія. Серед епізодів із комбінованою стартовою терапією після 48-годинного перегляду у 53 випадках (44,5 %) проведено деескалацію, а у 51 випадку (42,9 %) – припинення антибіотикотерапії. Таким чином, у 87,4 % комбінованих схем лікування після перегляду було прийнято рішення, спрямовані на зменшення або припинення антибактеріального навантаження. Ескалація терапії в цій групі спостерігалася лише в 1 епізоді (0,8 %) (див. рис. 1В).

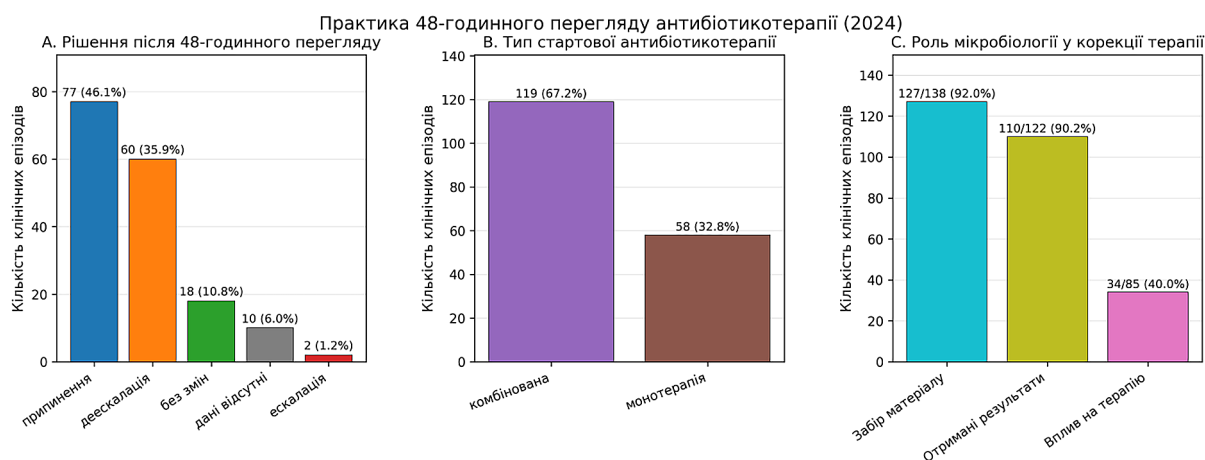


Рисунок 1. Практика 48-годинного перегляду антибіотикотерапії в умовах стаціонару

А – розподіл клінічних рішень після 48-годинного перегляду антибіотикотерапії; В – тип стартової антибіотикотерапії; С – роль мікробіологічного дослідження в корекції антибіотикотерапії

Мікробіологічний супровід антибіотикотерапії був забезпечений у більшості клінічних випадків. Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження здійснено у 127 із 138 клінічних епізодів, доступних для оцінки (92,0 %). Результати мікробіологічного дослідження були отримані у 110 із 122 випадків (90,2 %). Оцінку впливу результатів на корекцію антибіотикотерапії проводили серед клінічних епізодів, у яких така інформація була наявна в медичній документації; у 34 із 85 випадків (40,0 %) результати безпосередньо вплинули на вибір антибактеріального препарату або зміну схеми лікування (див. рис. 1С).

ОБГОВОРЕННЯ

Основним результатом цього дослідження є підтвердження високого рівня документованого перегляду антибіотикотерапії через 48 годин та переважання клінічних рішень, спрямованих на зменшення антибактеріального навантаження шляхом припинення або деескалації терапії. Отримані результати свідчать про високий рівень дотримання принципів раціональної антибіотикотерапії, що узгоджується з даними систематичних оглядів та рандомізованих досліджень, які підтверджують ефективність програм адміністрування антимікробних препаратів (ПААП) у стаціонарних умовах без негативного впливу на клінічні результати пацієнтів [7, 8]. Висока частота проведення документованого перегляду антибіотикотерапії через 48 годин та переважання рішень щодо деескалації або припинення лікування свідчать про практичну реалізацію підходу «Start Smart – Then Focus» у клінічній практиці [3, 4]. Відповідно до стандарту медичної допомоги МОЗ України № 823 (2022), перегляд антибіотикотерапії рекомендований у часовому інтервалі 48-72 години та є одним із ключових індикаторів якості раціонального застосування антибактеріальних препаратів, передбачаючи обов'язкову оцінку доцільності продовження, деескалації або припинення лікування з урахуванням клінічних і мікробіологічних даних [11].

Високий рівень документованого перегляду через 48 годин, встановлений у цьому дослідженні, свідчить про відповідність клінічної практики цьому процесному індикатору якості та підтверджує реалізацію перегляду антибіотикотерапії в межах рекомендованого стандартом МОЗ України № 823 інтервалу 48-72 години. Показник частоти 48-годинного перегляду, отриманий у цьому дослідженні, є співставним або перевищує значення, наведені в ряді міжнародних аудитів, де рівень документованого перегляду коливається в межах 60-80 %. Водночас частка випадків без повного документування показань до призначення антибіотиків вказує на наявність потенціалу для подальшого вдосконалення процесів клінічного обґрунтування антибактеріальної терапії.

Відносно обмежений вплив результатів мікробіологічних досліджень на корекцію антибіотикотерапії відповідає даним міжнародної літератури та відображає реальні умови клінічної практики. У значній частині випадків клінічне покращення пацієнтів відбувалося до отримання результатів посівів, що зумовлювало припинення або деескалацію лікування без необхідності подальшої корекції. В інших ситуаціях результати мікробіологічного дослідження підтверджували адекватність емпірично призначеної терапії.

Таким чином, обмежений вплив результатів мікробіологічних досліджень не слід однозначно інтерпретувати як недолік практики, а радше як прояв комплексного клінічного підходу до прийняття рішень у межах ПААП. У цьому контексті мікробіологічні дані виконують функцію підтвердження або забезпечення безпеки клінічного рішення, тоді як ключовим фактором під час 48-годинного перегляду залишається динамічна оцінка стану пацієнта. Водночас стандарт МОЗ України № 823 підкреслює необхідність використання результатів мікробіологічних досліджень для оптимізації антибіотикотерапії, що визначає подальше посилення інтеграції мікробіологічних даних у процес клінічного прийняття рішень як важливий напрям підвищення якості лікування [11].

Отримані результати також свідчать про інтеграцію поведінкових принципів ПААП у клінічну практику. Переважання рішень щодо припинення або деескалації терапії після 48-годинного перегляду відповідає концепції «stop or justify continue», що розглядається як ключовий механізм зміни клінічної поведінки лікаря [9]. Подібний ефект продемонстровано у програмі ARK, де стандартизований перегляд із обов'язковим формулюванням клінічного рішення асоціювався зі зниженням антибіотикоспоживання без погіршення клінічних результатів [8].

Важливим аспектом залишається роль документування як передумови для реалізації рішень щодо припинення або деескалації антибіотикотерапії. Міжнародні рекомендації підкреслюють, що відсутність чітко зафіксованих показань і плану лікування є суттєвим бар'єром для оптимізації антибактеріальної терапії, що підсилює значущість стандартизованої форми призначення та документованого перегляду як інструментів підтримки обґрунтованого клінічного прийняття рішень [10]. У цьому дослідженні документування показань до призначення антибіотикотерапії становило 74,6 %, що загалом відповідає принципам раціонального застосування антибактеріальних препаратів, визначеним стандартом МОЗ України № 823, однак вказує на потенційний резерв для подальшого вдосконалення якості ведення медичної документації як одного з ключових індикаторів якості антибіотикотерапії [11].

У цьому контексті клінічний аудит виконує не лише контрольну, а й трансформаційну функцію, формуючи культуру раціонального застосування антибіотиків і підвищуючи відповідальність за клінічні рішення. Регулярний аналіз практики 48-72-годинного перегляду може розглядатися як один із ключових механізмів інституційної інтеграції принципів ПААП у повсякденну діяльність стаціонару.

Водночас клінічний аудит дозволив ідентифікувати окремі аспекти практики антибіотикотерапії, що можуть розглядатися як потенційні напрями подальшого вдосконалення відповідно до індикаторів якості, визначених стандартом МОЗ України № 823 [11]. Зокрема, документування показань до призначення антибіотикотерапії було відсутнє у 25,4 % клінічних епізодів, що може обмежувати можливість об'єктивної оцінки обґрунтованості призначення та подальшої оптимізації лікування. Крім того, у 11,3 % клінічних епізодів не було задокументовано в медичній документації проведення 48-годинного перегляду антибіотикотерапії, який є ключовим процесним індикатором якості в межах програм адміністрування антимікробних препаратів.

Незважаючи на високий рівень проведення мікробіологічних досліджень, результати антибіотикограм безпосередньо вплинули на корекцію терапії у 40,0 % випадків серед епізодів, у яких відповідна інформація була наявна в медичній документації, що визначає потенціал для подальшого посилення інтеграції мікробіологічних даних у процес прийняття клінічних рішень. Виявлені аспекти не змінюють загальної позитивної оцінки якості антибіотикотерапії, однак вказують на наявність потенціалу для подальшого вдосконалення клінічної практики відповідно до принципів раціонального застосування антибактеріальних препаратів та вимог стандарту МОЗ України № 823. Разом із тим отримані результати слід інтерпретувати з урахуванням методологічних обмежень дослідження.

Обмеження дослідження. Дослідження має низку обмежень, зумовлених одноцентровим ретроспективним дизайном та залежністю результатів від повноти й якості медичної документації. Вибірка сформована на базі стаціонару акушерсько-гінекологічного профілю, що може обмежувати

узагальнення отриманих результатів на заклади іншого профілю. Робота має описовий характер і не включала оцінку клінічних кінцевих точок (летальність, частота ускладнень, повторні госпіталізації), а також показників антибіотикоспоживання (DOT/DDD), що потребує подальших досліджень для комплексної оцінки ефективності ПААП.

ВИСНОВКИ

1. Проведений ретроспективний клінічний аудит продемонстрував високий рівень дотримання ключових принципів раціональної антибіотикотерапії в умовах стаціонару. У більшості клінічних епізодів призначення антибактеріальних препаратів супроводжувалося належним документуванням та відповідністю чинним національним і локальним рекомендаціям. Параметри антибіотикотерапії, зокрема доза, шлях введення та тривалість лікування, у переважній більшості випадків були коректними.

2. 48-годинний перегляд антибіотикотерапії характеризувався високим рівнем виконання та переважанням рішень щодо деескалації або припинення лікування, що відповідає ключовому процесному індикатору якості програм адміністрування антимікробних препаратів та стандарту медичної допомоги МОЗ України № 823 [11]. Комбінована антибіотикотерапія застосовувалася переважно як обґрунтована емпірична стартова стратегія та у більшості випадків не продовжувалася інерційно після клінічної переоцінки.

3. Водночас клінічний аудит дозволив ідентифікувати окремі напрями для подальшого вдосконалення якості антибіотикотерапії, зокрема забезпечення повноти документування показань до призначення антибактеріальних препаратів, підвищення охоплення документуванням переглядом у рекомендованому інтервалі 48-72 години та більш системну інтеграцію результатів мікробіологічних досліджень у процес клінічного прийняття рішень відповідно до стандарту МОЗ України № 823.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Автор гарантує, що не отримував жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

REFERENCES

- [1] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- [2] World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited 2026 Feb 16]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515481>.

- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2019 [cited 2026 Feb 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/hcp/core-elements/hospital.html>
- [4] UK Health Security Agency. Start smart – then focus: antimicrobial stewardship toolkit for inpatient care settings [Internet]. London: UKHSA; 2023 Sep 12 [cited 2026 Feb 16]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus>.
- [5] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10): e51–e77. doi: 10.1093/cid/ciw118.
- [6] Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD000259. doi: 10.1002/14651858.CD000259.pub3.
- [7] Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 9;(2):CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.
- [8] Llewelyn MJ, Budgell EP, Laskawiec-Szkonter M, Cross ELA, Alexander R, Bond S, et al. Antibiotic review kit for hospitals (ARK-Hospital): a stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2023 Feb;23(2):207–221. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00508-4.
- [9] Charani E, Castro-Sánchez E, Holmes A. The role of behavior change in antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Jun;28(2):169–75. doi: 10.1016/j.idc.2014.01.004. Epub 2014 Apr 5. PMID: 24857386.
- [10] Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking how antibiotics are prescribed: incorporating the four moments of antibiotic decision making. *JAMA*. 2019 Jan 8;321(2):139–140. doi: 10.1001/jama.2018.19509.
- [11] Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Standard of medical care “Rational use of antibacterial and antifungal medicines for therapeutic and prophylactic purposes”: Order No. 823 of May 18, 2022 [Internet]. Kyiv: MOH Ukraine; 2022 [cited 2026 Feb 16]. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/7/37003-dn_823_18_05_2022_dod.pdf
- [12] Ministry of Health of Ukraine. On organization of infection prevention and control in healthcare facilities and social service institutions: Order No. 1614 of August 3, 2021 [Internet]. Kyiv: MOH Ukraine; 2021 [cited 2026 Feb 16]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z1318-21>.

O.V. Pechak

Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-6986-7882>

Clinical audit of antibiotic therapy in a hospital setting: a retrospective analysis of 48-hour antibiotic review practice

Background. Rational use of antibacterial agents is a key component of healthcare quality and an essential strategy to mitigate antimicrobial resistance, which is recognized as one of the leading global threats to public health.

Aim: to assess the quality of antibiotic therapy in a hospital setting through a retrospective clinical audit, with a focus on compliance with clinical recommendations, appropriateness of treatment parameters, and the practice of 48-hour antibiotic review in 2024, as well as adherence to key quality indicators defined by the national standard of the Ministry of Health of Ukraine No. 823.

Materials and methods. A single-center retrospective descriptive study was conducted in the format of a clinical audit. A total of 177 episodes of antibiotic therapy administered in a hospital setting between January and December 2024 were analyzed. The assessment included documentation of prescribing indications, compliance of antibiotic selection with clinical recommendations, appropriateness of dose, route of administration, and treatment duration, as well as the presence and outcomes of the 48-hour antibiotic review. Statistical analysis was descriptive, and results were presented as n/N (%) with corresponding 95% confidence intervals.

Results. A standardized antibiotic prescription form was present in 93.2% of clinical episodes, and documented indications were recorded in 74.6%. Antibiotic selection was consistent with applicable clinical recommendations in 94.1% of cases. A documented 48-hour antibiotic review was performed in 88.7% of clinical episodes; among these, antibiotic therapy was discontinued in 49.0% and de-escalated in 38.2% of cases. Combination therapy was used as an empirical initial strategy in 67.2% of clinical episodes; however, in most cases it was subsequently de-escalated or discontinued following reassessment. Microbiological sampling was performed in 92.0% of cases, although microbiological results influenced antibiotic selection in only 40.0% of episodes with available data.

Conclusions. The clinical audit demonstrated a high level of adherence to the principles of rational antibiotic use and effective implementation of documented reassessment at 48 hours as a standardized time point within the recommended 48-72-hour review interval. At the same time, areas with potential for further improvement were identified, including enhancing completeness of documentation of prescribing indications and strengthening the systematic use of microbiological findings to optimize antibiotic therapy in accordance with national quality indicators defined by the Ministry of Health of Ukraine No. 823. A structured approach to antibiotic prescribing and reassessment represents an effective mechanism for improving the quality of medical care.

Keywords: Antibiotic Therapy; Clinical Audit; Antimicrobial Stewardship; De-Escalation; 48-Hour Review.

**О. В. Бузницька***

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-6293-1933>

Д. В. Матюшенко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна
<https://orcid.org/0009-0003-1080-5988>

Роль психоемоційних факторів у розвитку порушень харчової поведінки серед молоді в умовах війни в Україні

Ціль: провести індивідуальний аналіз харчової поведінки (ХП) в залежності від особливостей психологічного стану здоров'я у підлітків з ожирінням у несприятливих умовах сьогодення.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 50 дітей підліткового віку (14-18 років) з ожирінням, що перебували в клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» протягом 2023-2024 року. Клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих проводили відповідно до стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах». Відповідно дизайну дослідження, характер харчової поведінки визначався за допомогою Голландського опитувальника (DEBQ, Dutch Eating Behavior Questionnaire). Вивчення психологічних особливостей відбувалось за допомогою шкали резильєнтності (CD-RISC-10), опитувальника загальної самооцінки підлітка (Г. М. Казанцева) та опитувальника Спілбергера-Ханіна. Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилися з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0. Достовірна значущість була встановлена на рівні $p < 0,05$.

Результати. У ході проведених досліджень був виявлений суттєвий вплив психологічних чинників на характер ХП у несприятливих умовах сьогодення. У групі з низьким рівнем резильєнтності 83 % пацієнтів мали обмежувальний тип (ОТ) ХП. При середньому рівні резильєнтності частота ОТ ХП складала 37 %, а при високому – лише 27 % ($p \leq 0,05$). За даними аналізу опитувальника загальної самооцінки підлітка (Г. М. Казанцева), 100 % пацієнтів з низьким рівнем самооцінки мали ознаки ОТ ХП, серед пацієнтів із середнім рівнем самооцінки – 42 %, а з високим – лише 18 % обстежених ($p \leq 0,05$). Також ОТ ХП був зареєстрований у 75 % підлітків з високим рівнем особистісної тривоги (ОТр) та у 68 % з високим рівнем реактивної тривоги (РТр) ($p > 0,05$). Таким чином, на тлі психологічного неблагополуччя частіше виявлявся найнебезпечніший з усіх варіантів харчової поведінки у підлітків.

Висновки. Отримані результати свідчать про суттєвий вплив гострого та хронічного стресу на психологічний стан дітей в умовах військових подій на території України. Все це призводить до низької стресостійкості, тривоги тощо, сприяє формуванню розладів харчової поведінки, яка також відіграє важливе значення у розвитку ожиріння. Таким чином, на сьогоднішній день вагомою умовою лікування та профілактики ожиріння у дитячому віці є психологічна підтримка та раннє втручання фахівців з ментального здоров'я.

Ключові слова: підлітки, ожиріння, харчова поведінка, війна в Україні.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Проблема ожиріння та надлишкової маси тіла є вкрай актуальною у всьому світі [1-3]. Такі несприятливі тенденції розповсюдженості цього захворювання у дітей та підлітків, ризики ускладнень та коморбідних станів зумовлюють соціальну та практичну значущість питання [4, 5].

В умовах повномасштабного вторгнення та пов'язаного з ним перманентного стресу, соматичний статус українських підлітків зазнав трансформації. Хронічна психологічна травматизація та щоденна загроза життю стали потужним поштовхом для підвищення частоти захворювання, зокрема із

Suggested Citation:

Buznytska O, Matiushenko D. The role of psycho-emotional factors in the development of eating disorders among youth in the conditions of war in Ukraine. Med Sci Ukr. 2026;22(1):160–5. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.19>

*Corresponding author (elena.buznytska@gmail.com)



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

несприятливим перебігом, коморбідних станів, що вимагає пильної уваги з боку мультидисциплінарної команди фахівців [6-8].

Інсулінорезистентність (ІР) є також одним із провідних механізмів формування несприятливого перебігу захворювання із розвитком ускладнень з боку різних органів та систем. Доцільно обґрунтувати комплексний підхід щодо ранньої діагностики та ефективної корекції метаболічно-асоційованої патології з боку органів і систем (серцево-судинної, травлення, ендокринної, імунної, нервової тощо) при ожирінні у підлітків з урахування факторів ризику сьогодення, а також індивідуальних психологічних чинників, особливостей харчової поведінки, що також впливають на розвиток захворювання (емоційний стан, мотивація) [4, 9, 10].

Наявність розладів харчової поведінки (РХП) та їхня тривалість залежать від інтенсивності та характеру пережитого військового стресу. Дослідження встановили, що частота та тривалість порушень (включаючи зниження апетиту, сповільнене насичення, а також формування стійкої відрази чи пристрасті до певних продуктів) корелюють з умовами перебування дитини. Зокрема, найбільший вплив на виникнення довготривалих РХП має перебування на окупованих територіях або в безпосередній близькості до бойових дій з подальшим переміщенням [5]. Ці довготривалі порушення фактично поглиблюють вже наявні нездорові харчові звички, що, як очікується, матиме суттєві негативні наслідки у дорослому житті, зокрема, збільшення частоти хронічних неінфекційних захворювань [7, 11, 12].

У зв'язку з актуальністю проблеми дитячого ожиріння вперше в Україні було проведено дослідження у межах Європейської ініціативи BOO3 – COSI (2025), результати якого відображають не лише статистичні дані щодо надмірної ваги у дітей, а й дають можливість зібрати більше інформації про причини. Зокрема, щодо харчових звичок дітей, фізичної активності, поведінкових звичок у сім'ї, шкільного середовища.

Дослідження проводилося серед учнів 1-2 класів, їхніх батьків та представників закладів освіти в усіх регіонах України, окрім окупованих територій та зон активних бойових дій з листопада 2023 р по лютий 2024 р. Загалом було опитано 3557 дітей та 3601 батьків у 187 школах у 20 регіонах України. Було встановлено, що кожна п'ята дитина в Україні має надлишкову масу тіла. Велика увага приділялась вивченню окремих факторів ризику, зокрема харчуванню в умовах сьогодення. Виявилося, що більшість дітей не дотримується правил здорового харчування, вживають багато цукровмісних продуктів.

Дослідження також показало, що діти мають недостатню фізичну активність: третина дітей або

взагалі не займаються, або витрачають менше години на тиждень на високоінтенсивні фізичні навантаження. Водночас, 54,4 % учнів проводять більше двох годин за електронними пристроями у будні дні, а у вихідні цей показник зростає до 83,4 %.

Результати цього дослідження, звісно, підтверджують актуальність проблеми, але не висвітлюють реальну картину, зокрема на Сході України, у прифронтових регіонах та окупованих. У цих регіонах умови життя, вплив хронічного стресу та можливості доступу до медичної допомоги значно обмежені, а тривалий перехід на онлайн-навчання призвів до обмеження фізичної активності та порушення звичного режиму дня, що є додатковими чинниками ризику для розвитку ожиріння. Також у ході дослідження брали участь діти молодшого шкільного віку, а зазвичай більш тяжкі варіанти перебігу хвороби спостерігаються у пубертатному періоді на тлі ІР, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії та іншої коморбідної патології [12, 13, 14].

Щоденні повітряні тривоги, відчуття небезпеки та руйнування звичного середовища спричиняють у підлітків хронічне емоційне напруження. У ситуації втрати контролю над зовнішніми обставинами їжа набуває компенсаторного значення – стає засобом відновлення відчуття контролю (через обмеження чи переїдання) або джерелом короточасного психологічного комфорту. На відміну від молодших дітей, які більше залежать від режиму, встановленого дорослими, підлітковий вік характеризується потребою у самоідентифікації та автономії. Як наслідок, звернення до висококалорійних продуктів стає механізмом емоційної компенсації, який сприяє формуванню стійких порушень харчової поведінки та прогресуванню ожиріння. Таким чином, продовження зазначених досліджень вкрай необхідно із залученням дітей з різних регіонів, в тому числі прифронтової зони, та різних вікових категорій, що дозволить представити реальну картину проблеми.

Велику увагу при розробці шляхів профілактики захворювання доцільно приділяти підтриманню здорових харчових звичок, а не лише дієтичних рекомендацій. В умовах сьогодення, на тлі військових подій в Україні, відзначається суттєвий негативний вплив на психічне здоров'я та психологічний статус дітей та підлітків, що знаходить своє відображення й у порушенні харчової поведінки (ХП). Зокрема, ХП підлітків, як один з показників здорового розвитку зростаючого дитячого організму, формується під впливом психологічних факторів, серед яких важливими є резильєнтність, рівень тривожності та самооцінки. Дійсно, у несприятливих умовах сьогодення під впливом постійного стресу та загрози життю, виникають різні соматичні стани, які мають психологічне підґрунтя [4]. Ці аспекти зазначені у новій Настанові та рекомендоване залучення фахівців

ментального здоров'я до програми менеджменту хворих на ожиріння.

Ціль: провести індивідуальний аналіз харчової поведінки в залежності від особливостей психологічного стану здоров'я у підлітків з ожирінням у несприятливих умовах сьогодення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було включено 50 дітей підліткового віку (14-18 років) з ожирінням, що перебували в клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» протягом 2025 року. Дослідження проведено згідно принципів Гельсінської декларації та ухвалено Комітетом з біоетики та деонтології. Батьки та пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих проводили відповідно до стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах» [15]. Дослідження типу та характеру харчової поведінки проведено за допомогою Голландського опитувальника (DEBQ, Dutch Eating Behavior Questionnaire) – це інструмент для оцінки трьох типів харчової поведінки: обмежувального, емоціогенного, екстернального [16].

Вивчення психологічних особливостей відбувалось за допомогою шкали резильєнтності (CD-RISC-10) [17], опитувальника загальної самооцінки підлітка (Г. М. Казанцева) [18] та опитувальника Спілбергера-Ханіна [19]. Шкала резильєнтності (CD-RISC-10) – коротка версія Connor-Davidson Resilience Scale, що складається з 10 пунктів. Вона оцінює здатність особистості адаптуватися до стресових ситуацій та відновлюватися після труднощів. Сума балів від 0-26 відповідає низькому рівню резильєнтності, 26-33 – середній рівень, від 33-високий рівень резильєнтності [17]. Опитувальник загальної самооцінки підлітка (Г. М. Казанцева) розроблений для оцінки рівня самооцінки у підлітків. Він дозволяє виявити особливості самоприйняття та впевненість у собі в підлітковому віці. Результат від -10 до -4 свідчить про низьку самооцінку; результат від -3 до +3 – про середню самооцінку; результат від +4 до +10 – про високу самооцінку. Опитувальник Спілбергера-Ханіна (STAI/STAI), (State-Trait Anxiety Inventory) – це інструмент для оцінки рівня тривожності, включає дві шкали по 20 питань. Для інтерпретації результатів використовуються такі орієнтовані оцінки: 0-30 балів – низький рівень тривожності; 31-45 балів – помірний рівень тривожності; вище 45 балів – високий рівень тривожності [19]. Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилися з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 26.0. Рівень статистичної значущості був $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою вивчення харчових звичок та режиму харчування було встановлено, що нерегулярний режим харчування мали 77,2 % підлітків. При детальному аналізі режиму харчування встановлено, що 39,6 % періодично пропускали прийом їжі на сніданок і 35,6 % – на обід. Періодично не вечеряли 14,8 % підлітків, при цьому звичку пізньої вечері мали 61,4 % пацієнтів. Перекуси здобними виробами та солодощами час від часу протягом дня були характерні для харчування 45,5 % підлітків. В нашому дослідженні жодний підліток не зазначив, що ніколи не їсть цукерок та/або здобних виробів. Натомість кожного дня або декілька разів на тиждень цукерки споживали 52,3 % підлітків, здобні вироби – 40,6 % підлітків, продукти фастфуду, чіпси, сухарики – 28,7 % обстежених. Таким чином, в цілому характер харчування у наших пацієнтів був незбалансованим та орієнтованим на споживання шкідливих висококалорійних продуктів на тлі нерегулярного режиму прийому їжі.

Враховуючи беззаперечний вплив психологічних чинників на характер харчування, було проведено індивідуальний аналіз особливостей ХП у підлітків в залежності від рівнів резильєнтності, самооцінки та тривоги. Загалом пацієнтів з низьким рівнем резильєнтності було 52 %, що у два рази більше, ніж пацієнтів із середнім – 28 % та високим – 20 % рівнями ($p < 0,05$). Тобто більшість хворих мали низькі показники стресостійкості. Результати дослідження свідчать про значний вплив психологічних чинників на характер ХП у підлітків. У групі з низьким рівнем резильєнтності 83 % пацієнтів мали обмежувальний тип (ОТ) ХП, що свідчить про наявність жорстких самообмежень у харчуванні, як способу впоратися зі стресом ($p < 0,05$). При середньому рівні резильєнтності частота ОТ ХП складала 37 %, а при високому – лише 27 %. Цей різновид порушень ХП вважається небезпечним, досить часто на тлі неконтрольованих тривалих самообмежень потенціює психологічне неблагополуччя.

За даними аналізу самооцінки з використанням опитувальника загальної самооцінки підлітка (Г. М. Казанцева), було виявлено 40 % підлітків з низьким рівнем самооцінки, 24 % – з середнім та 36 % - високим рівнем ($p > 0,05$). Особливої уваги заслуговує факт абсолютної кореляції (100 %) між низькою самооцінкою та ОТ ХП, що підтверджує гіпотезу про їжу, як єдиний доступний інструмент самоконтролю для підлітка у стані депресивного фону. Серед пацієнтів із середнім рівнем самооцінки – 42 % мали ознаки ОТ ХП, а з високим – лише 18 % обстежених ($p < 0,05$). Також ОТ ХП був зареєстрований у 75 % підлітків з високим рівнем особистісної тривоги (ОТр) та у 68 % з високим рівнем реактивної тривоги (РТр) ($p > 0,05$). Таким

чином, показник самооцінки та рівень тривоги пов'язані з підвищенням ризику порушень ХП за обмежувальним типом.

Емоціогенний тип (ЕТ) ХП був зафіксований у 71 % підлітків з низьким рівнем резильєнтності, у 45 % із середнім рівнем та лише у 22 % пацієнтів із високим рівнем ($p < 0,05$). Аналогічна картина спостерігалася за даними опитування щодо самооцінки: 100 % з низьким рівнем мали ЕТ ХП, 41 % із середнім та 13 % з високим рівнем самооцінки мали ЕТ ХП ($p < 0,05$). Також ЕТ демонстрували 79 % учасників з високим рівнем РТр та 68 % з високим рівнем ОТр ($p > 0,05$). Відповідно, низька стресостійкість та самооцінка, високий рівень тривоги генерують необхідність пацієнта «заїдати» негативні емоції та стресові ситуації, споживаючи надмірну кількість їжі.

Екстернальний тип (ЕкТ) ХП спостерігався у 66 % підлітків з низьким рівнем резильєнтності, у 48 % обстежених із середнім рівнем та у 24 % з високим рівнем резильєнтності ($p > 0,05$). За рівнем самооцінки, 100 % респондентів з низьким, 46 % із середнім та 19 % з високим рівнем самооцінки реагували на зовнішні харчові стимули ($p < 0,05$). Також, ЕкТ ХП виявлено у 72 % підлітків з високим рівнем РТр та 61 % з високим рівнем ОТр ($p > 0,05$).

Психологічні аспекти та ХП завжди мали численні дискусії фахівців у всьому світі. Так, проведене дослідження L.C.N. Ramon Francisco Serrano *et al.* (2020) серед підлітків 14-19 років показало що існує зв'язок між наявністю низького та середнього рівня резильєнтності та ризикованої харчової поведінки, а саме незбалансованого висококалорійного харчування без дотримання режиму [20]. У цьому випадку було виявлено статистично значущий зв'язок саме з вимірами соціальної компетентності та особистісної компетентності. У дослідженні Maria Bazo Perez *et al.* (2024) [16] були виявлені зв'язки із розладами ХП та рівнем перфекціонізму. Орієнтований на себе перфекціонізм і дисморфічна зовнішність були пов'язані з посиленням дієти/обмеженням вуглеводів, бажанням худорлявості, зокрема, емоційне несприйняття та відсутність емоційної стабільності показали асоціації з підвищеним ризиком дієти за обмежувальним типом. У нашому дослідженні, яке продовжується, відображені не лише поширені девіації ХП, а й психологічні чинники, які також є вагомим підґрунтям для формування ризикованої харчової поведінки у підлітковому віці в умовах війни в Україні. Враховуючи несприятливі умови сьогодення на теренах нашої держави, гострий та хронічний стрес, надлюдські випробовування, які доводиться щодня долати нашим дітям, звісно, вносять свій негативний внесок на стан соматичного та психічного здоров'я української молоді. Особливо це стосується прифронтових областей, зокрема Харківської, де

щодня є загроза обстрілів, де діти навчаються під землею та не можуть відчувати себе у повній безпеці, відповідно, знаходяться у зоні психологічного неблагополуччя.

Таким чином, беззаперечний негативний вплив несприятливих чинників останніх років та війни знаходить своє відображення на стрімкому зростанні кількості випадків ожиріння, особливо з несприятливим перебігом, погіршенні стану здоров'я українських підлітків. Аналіз характеру харчування у наших пацієнтів показав, що він був незбалансованим та орієнтованим на споживання шкідливих висококалорійних продуктів на тлі нерегулярного режиму прийому їжі. Вплив хронічного стресу, через воєнні дії на території України, спричиняє глибоку дестабілізацію психоемоційної сфери підлітків із надмірною вагою. Дослідження демонструє, що постійна загроза життю та соціальна нестабільність призводять до виснаження адаптаційних ресурсів. При вивченні психологічних особливостей здоров'я підлітків з ожирінням було зафіксовано у більшості пацієнтів низькі рівні стресостійкості, самооцінки та високі рівні тривоги як особистісної, так і реактивної.

Визначення взаємозв'язків між характером ХП та психологічними аспектами показало, що на тлі психологічного неблагополуччя (низької резильєнтності та самооцінки, високого рівня тривоги) виникають різні девіації ХП. Особливого занепокоєння викликає найбільш небезпечний варіант, обмежувальний, який зустрічався найчастіше у наших пацієнтів (83 %) ($p < 0,05$). Емоціогенний та екстернальний типи ХП також були розповсюджені у підлітків та прогресивно збільшувались в залежності від ступеня психологічного неблагополуччя.

ВИСНОВКИ

Отримані результати свідчать про тісний зв'язок між психологічними факторами та ХП у підлітків. Низька резильєнтність та самооцінка, висока тривожність сприяють формуванню розладів харчової поведінки у підлітковому віці на тлі хронічного стресу у несприятливих умовах сьогодення. Це підкреслює важливість комплексного підходу до корекції харчових звичок у підлітків, що включає не лише дієтичні рекомендації, а й психологічне консультування для своєчасної та успішної корекції психологічних предикторів розладів харчування й формування позитивного ставлення до власного тіла, що вдосконалить в цілому результати лікування пацієнтів з ожирінням.

Висловлюється подяка співробітникам клініки ДУ «Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН», які безперервно надають медичну допомогу в умовах військових дій на теренах прифронтового регіону Харківщини.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Проведення дослідження не отримувало цільового фінансування з боку державних, комерційних або некомерційних організацій.

REFERENCES

- [1] Zelinska NB, Rudenko NH. [Pediatric endocrinology in Ukraine: statistical indicators following 2016 and their dynamics]. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology. 2017;2:5-17. [in Ukrainian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujde_2017_2_3.
- [2] Lee JS, Jin MG, Lee HJ. Global relationship between parent and child obesity: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Pediatr. 2022;65:35-46. DOI: 10.3345/cep.2020.01620.
- [3] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies. Lancet. 2024;403(10431):1027-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
- [4] Mikhaïlova EA, Kukuza GV, Shestopalova LF, et al. [Clinical and psychological features of children with various forms of obesity]. Problems of Endocrine Pathology. 2021;2:56-62. [in Ukrainian]. DOI: 10.21856/j-PEP.2021.2.08.
- [5] Lytvynenko N, König S, Chernobay A, et al. [Eating disorders in children as a consequence of stress caused by war: general results of the study]. Dovkillia ta Zdorovia. 2023;4:8. [in Ukrainian].
- [6] Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents with Obesity. Pediatrics. 2023;151(2). DOI: 10.1542/peds.2022-060640.
- [7] Poorolajal J, Sahraei F, Mohamdadi Y, Doosti-Irani A, Moradi L. Behavioral factors influencing childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Res Clin Pract. 2020;14(2):109-18. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.03.002.
- [8] Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):709-57. DOI: 10.1210/jc.2016-2573.
- [9] Bazo PM, Frazier LD. Risk and resilience in eating disorders: differentiating pathways among psychosocial predictors. J Eat Disord. 2024;12:62. DOI: 10.1186/s40337-024-01023-x.
- [10] Nirmala A, Kanniammal C, Venkataraman P, Judie Arulappan. Predisposing factors associated with obesity among adolescents – A case control study. Biomedical Research. 2018;29(18):3497-501. DOI: 10.4066/biomedicalresearch.29-18-1016.
- [11] Ejtahed H-S, Heshmat R, Motlagh ME, et al. Association of parental obesity with cardiometabolic risk factors in their children: The CASPIAN-V study. PLoS ONE. 2018;13(4):e0193978. DOI: 10.1371/journal.pone.0193978.
- [12] Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017;140(3):e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904.
- [13] Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(2):319-334. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001482.
- [14] Liyanagedera S, Williams RP, Veraldi S, Nobili V, Mann JP. The pharmacological management of NAFLD in children and adolescents. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;10(11):1225-1237. DOI: 10.1080/17512433.2017.1365599.
- [15] Ministry of Health of Ukraine. [Order No. 1732: Medical care standards "Obesity in children"]. 2022. [in Ukrainian]. URL: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.
- [16] Bozan N, Bas M, Asci FH. Psychometric properties of Turkish version of Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ). Appetite. 2011;56(3):564-6. DOI: 10.1016/j.appet.2011.01.025.
- [17] Jeevarajan JR, Theodorou A, Nandy K, et al. Psychometric properties of the 10-item Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC-10) in adolescent and young adult psychiatric outpatients. J Affect Disord. 2025;375:155-164. DOI: 10.1016/j.jad.2025.01.091.
- [18] Belyayeva OE. [Individual psychological characteristics of adolescents suffering from obesity]. Bulletin of the V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: Psychology. 2013;52:169-171. [in Ukrainian]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhIPC_2013_1065_52_39.
- [19] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
- [20] Ramon Francisco Bajeca Serrano LCN, et al. Risk Eating Behaviors, Lifestyle and Level of Resilience in High School Students. Int J Curr Adv Res. 2020;09(06):22467-22474. DOI: 10.24327/ijcar.2020.22474.4433.

O. Buznytska

SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-6293-1933>

D. Matiushenko

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0003-1080-5988>

Hospital-based health technology assessment as a tool for managerial decision-making: Methodological analysis

Aim: is to analyze the influence of psychological factors on eating behavior in obese adolescents in today's adverse conditions.

Materials and methods. The study included 50 adolescent children (14-18 years old) with obesity who were in the clinic of the SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" during 2023-2024. Clinical, anamnestic, laboratory and instrumental examination of patients were performed in accordance with the standards of medical care "Obesity in Children. Evidence-based clinical guidelines (2022)." According to the study design, the nature of eating behavior was determined using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Psychological characteristics were studied using the resilience scale (CD-RISC-10), the general self-esteem questionnaire (G.M. Kazantseva) and the Spielberger-Khanin questionnaire. Database creation and statistical processing of results were carried out using the application software packages Microsoft Excel and SPSS 17.0. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results. The conducted studies revealed a significant influence of psychological factors on the nature of eating behavior (EB) in today's adverse conditions. In the group with a low level of resilience, 83% of patients had a restrictive type (RT) of EB. With an average level of resilience, the frequency of RT EB was 37%, and with a high level – only 27% ($p \leq 0.05$). According to the analysis of the questionnaire of general self-esteem of adolescents (G.M. Kazantseva), 100% of patients with low self-esteem had signs of RT EB, among patients with average self-esteem – 42%, and with high – only 18% of the examined ($p \leq 0.05$). RT EB was also registered in 75% of adolescents with high levels of personal anxiety (PA) and in 68% with high levels of reactive anxiety (RA). Thus, against the background of psychological distress, the most dangerous of all eating behavior options in adolescents was more often revealed.

Conclusions. The results obtained indicate a significant impact of acute and chronic stress on the psychological state of children in conditions of military events in Ukraine. All this leads to low stress tolerance, anxiety, etc., contributes to the formation of eating disorders, which also plays an important role in the development of obesity. Thus, today, a significant condition for the treatment and prevention of childhood obesity is psychological support and early intervention by mental health professionals.

Keywords: Adolescents, Obesity, Eating Behavior, War In Ukraine.

**Г. В. Мостбауер***

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

<http://orcid.org/0000-0002-0142-0416>

Натрійуретичні пептиди в контексті серцевої недостатності (огляд літератури)

Актуальність. Серцева недостатність (СН) залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі. Незважаючи на суттєвий прогрес у діагностиці й лікуванні, раннє виявлення СН і ефективний моніторинг її перебігу становлять складне клінічне завдання, що зумовлює потребу у застосуванні надійних біомаркерів. Серед доступних біомаркерів ключову діагностичну й прогностичну роль при СН відіграють натрійуретичні пептиди (НУП).

Ціль: узагальнити сучасні дані щодо діагностичного, терапевтичного та прогностичного значення НУП у пацієнтів із гострою та хронічною СН на основі результатів клінічних досліджень та рекомендацій провідних кардіологічних товариств.

Матеріали та методи. Проведено пошук наукових публікацій у базах PubMed, Scopus та Google Scholar, опублікованих у 2005-2025 роках англійською мовою, які містили релевантні дані щодо НУП. Для пошуку використовували такі ключові слова: «серцева недостатність», «натрійуретичні пептиди», «мозковий натрійуретичний пептид (BNP)», «N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP)», «передсердний натрійуретичний пептид (ANP)». До аналізу включено систематичні та наративні огляди, метааналізи, обсерваційні та проспективні випробування, рандомізовані контрольовані дослідження, а також клінічні настанови. Виключалися статті зі спорідненим змістом, дублікати, тези/доповіді з конференцій.

Результати. НУП, насамперед BNP та NT-proBNP, є високочутливими і важливими біомаркерами, що відображають ступінь гемодинамічного навантаження на серце та функціональний стан міокарда. Їх визначення дозволяє з високою точністю діагностувати гостру й хронічну СН, а також диференціювати її від інших причин задишки. Виявлено зв'язок між рівнями НУП, функціональним класом СН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) та фракцією викиду лівого шлуночка. Низка досліджень продемонструвала високу прогностичну цінність BNP і NT-proBNP щодо оцінки як коротко-, так і довгострокового ризику несприятливих подій. Водночас результати випробувань, присвячених стратегії терапії СН під контролем рівня НУП, є неоднозначними.

Висновки. НУП – це сімейство пептидів із високою діагностичною та прогностичною цінністю, що характеризуються значною чутливістю й специфічністю у виявленні СН, особливо у випадках, коли клінічний діагноз є невизначеним. Їх доступність, відтворюваність і надійність роблять НУП важливим інструментом сучасної клінічної практики, що дозволяє оцінювати як коротко-, так і довгостроковий прогноз у пацієнтів із СН.

Ключові слова: серцева недостатність; натрійуретичні пептиди; мозковий натрійуретичний пептид (BNP); N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP); передсердний натрійуретичний пептид (ANP).

АКТУАЛЬНІСТЬ

Серцева недостатність (СН) – це мультифакторний та небезпечний для життя синдром [1], що є провідною причиною захворюваності та смертності у

всьому світі [2]. СН вражає понад 64 мільйонів людей у світі, тому зусилля, спрямовані на зменшення її соціального та економічного навантаження,

Suggested Citation:

Mostbauer HV. Natriuretic peptides in the context of heart failure (literature review). Med Sci Ukr. 2026;22(1):166–78. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.20>

*Corresponding author (mostbauer@gmail.com)



стали головним пріоритетом глобального громадського здоров'я [1]. СН – це складний синдром, що охоплює різні патофізіологічні механізми та патологічні процеси, які зумовлюють зміни рівнів біомаркерів у крові. Ряд цих біомаркерів доступний для клінічного використання, а моніторинг їх концентрацій у крові дає можливість не лише оцінити наявність та тяжкість СН, але й покращити прогнозування та вдосконалити вибір терапевтичної стратегії [3], серед яких важлива роль належить натрійуретичним пептидам (НУП) [2].

Ціль: узагальнити сучасні дані щодо діагностичного, терапевтичного та прогностичного значення НУП у пацієнтів із гострою та хронічною СН на основі результатів клінічних досліджень та рекомендацій провідних кардіологічних товариств.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено пошук наукових публікацій у базах PubMed, Scopus та Google Scholar, опублікованих у 2005-2025 роках англійською мовою, які містили релевантні дані щодо НУП. Для пошуку використовували такі ключові слова: «серцева недостатність», «натрійуретичні пептиди», «мозковий натрійуретичний пептид (BNP)», «N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP)», «передсердний натрійуретичний пептид (ANP)». До аналізу включено систематичні та наративні огляди, метааналізи, обсерваційні та проспективні випробування, рандомізовані контрольовані дослідження, а також настанови. Виключалися статті зі спорідненим змістом, дублікати, тези/доповіді з конференцій.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Циркулюючі біомаркери можуть допомогти клініцистам у ранній діагностиці СН та лікуванні пацієнтів. Серед них особливе місце посідають НУП, зокрема, мозковий НУП (BNP) та N-термінальний фрагмент BNP (NT-proBNP), діагностична та прогностична цінність яких доведена у численних дослідженнях [2, 3]. Ці біомаркери є корисними інструментами для скринінгу та служать орієнтирами для початку лікування СН [2]. Завдяки своїм ефектам НУП відіграють значну роль при таких станах/захворюваннях, зокрема, як СН, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, інсульт, порушення ритму серця та є надійними діагностичними й прогностичними біомаркерами при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ) [4-7].

Фізіологічні ефекти натрійуретичних пептидів
До сімейства НУП належать, зокрема, передсердний натрійуретичний пептид (ANP), BNP та натрійуретичний пептид С-типу (CNP), які відіграють

ключову роль у підтримці гомеостазу серцево-судинної системи (ССС), нирок, рідини в організмі та інших органів і систем [6, 8] і виконують захисну функцію [2, 7]. Експресія рецепторів та секреція ANP та BNP стимулюються різними факторами та регулюються за допомогою кількох сигнальних шляхів [9]. ANP переважно синтезується в передсердях, тоді як BNP – кардіоміоцитами шлуночків у відповідь на розтягнення та підвищене навантаження на міокард, спричинене перевантаженням об'ємом або тиском [2, 7, 9-11], запобігаючи шкідливому впливу цих факторів [2, 7]. Крім того, на їх синтез впливають такі фактори, як ішемія/пошкодження/некроз міокарда, реперфузія та ендокринна (паракринна) модуляція іншими гормонами та цитокінами [7, 10, 11], зокрема, як-от: ангіотензин II, ендотелін-1, вазопресин, катехоламіни [5, 12]. BNP синтезується у вигляді прогормону (proBNP), який після потрапляння в кровообіг розщеплюється на активну форму BNP та стабільнішу форму – NT-proBNP. Порівняно з BNP, NT-proBNP має довший період напіввиведення та нижчу біологічну варіабельність, однак клінічна корисність обох біомаркерів є співставною [10]. Як зазначено у науковій заяві Асоціації серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC), Американського товариства серцевої недостатності (HFSA) та Японського товариства серцевої недостатності (JHFS) «Натрійуретичні пептиди: роль у діагностиці та лікуванні серцевої недостатності», BNP та NT-proBNP мають низку подібностей з діагностичної точки зору, і будь-який з них може використовуватися в клінічних умовах [8].

Ефекти НУП реалізуються через три типи мембранозв'язаних рецепторів: тип А (NPR-A), тип В (NPR-B) та тип С (NPR-C або рецептор кліренсу). NPR-A та NPR-B – це трансмембранні рецептори, пов'язані з гуанілілциклазою (guanylyl cyclase, GC). Зв'язування з NPR-A та NPR-B індукує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) cyclic guanosine monophosphate (cGMP), вторинного месенджера, який опосередковує більшість біологічних ефектів НУП [6, 9]. ANP та BNP селективно зв'язуються з NPR-A, тоді як CNP – із NPR-B. NPR-C немає GC-активності і переважно є рецептором кліренсу НУП, оскільки сприяє їх інтерналізації та деградації. Клітинні та системні ефекти НУП залежать від розподілу рецепторів, афінності ліганду та співвідношення експресії NPR-A до NPR-C (NPR-A/NPR-C) [11]. НУП діють як циркулюючі гормони в організмі та паракринні фактори в серці [6, 8], мають широкий спектр ефектів і беруть участь у численних патофізіологічних процесах [4], виконуючи низку захисних функцій [5], представлених у таблиці 1.

Таблиця 1. Основні ефекти натрійуретичних пептидів

Орган/система	Посилання	Ефекти
ССС	[5, 6, 8, 12, 13]	Вазодилатація (розширення артерій та вен, ↓ перед- та післянавантаження, зниження артеріального тиску)
	[8]	↓ системного судинного опору, ↓ тиску в легеневій артерії, ↓ тиску заклинювання в легеневих капілярах, ↓ тиску в правому передсерді
	[5, 6]	Покращення розслаблення міокарда в фазу діастолі (люзітропний ефект)
	[8]	Вплив на ремоделювання серця: пригнічення проліферації фібробластів (ANP, CNP, BNP), гіпертрофії кардіоміоцитів та фібробластів (ANP, CNP), інфільтрації макрофагами, синтезу колагену і прозапальних хемотаксисних факторів (ANP)
	[14]	↑ регенерації клітин судин
	[6, 8, 14]	Антигіпертрофічний та антифібротичний вплив на судини (ANP)
	[15]	Пригнічення апоптозу
	[6]	↓ рівня прозапальних цитокінів
Нирки	[5, 6, 8, 14]	↑ ниркового кровотоку, ↑ швидкості клубочкової фільтрації (вазодилатація аферентних артеріол, вазоконстрикція еферентних артеріол), ↑ діурезу (↓ реабсорбції води), ↓ реабсорбції натрію
ЦНС	[6, 8]	↓ синтезу вазопресину
САС	[6, 10, 12, 14]	↓ активності
РААС	[6, 8, 12]	↓ активності
Метаболічні ефекти	[5, 6, 14]	↑ ліполізу
	[6]	↑ рівня адипонектину
	[6]	Індукція біогенезу адипоцитів і мітохондрій м'язів (CYTO C) та швидкості окислення ліпідів
	[5, 6]	↓ маси тіла, ожиріння
	[5, 6]	Вплив на інсулінорезистентність

Примітки: ↑ – підвищення, ↓ – пригнічення. ЦНС – центральна нервова система. САС – симпатoadреналова система. РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

Чинники, що впливають на рівень натрійуретичних пептидів

Концентрація НУП залежить від низки фізіологічних та патологічних чинників, серед яких вік, стать, етнічне походження, генетичні поліморфізми, а також різні кардіальні й екстракардіальні стани/захворювання [2]. До кардіальних причин підвищення рівнів НУП, окрім СН, відносять: гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, міокардит, гіпертрофічна кардіоміопатія, вроджені вади серця, клапанні вади серця, передсердні та шлуночкові тахіаритмії, забій серця, інфільтративні захворювання серця, злоякісні новоутворення серця. кардіоверсія, шок, спричинений імплантованим кардіовертер-дефібрилятором, захворювання перикарда, інвазивні чи хірургічні процедури на серці, легенева гіпертензія, правошлуночкова недостатність, інфільтративні кардіоміопатії. До екстракардіальних причин підвищеного рівня НУП належать: похилий вік, захворювання нирок, сепсис, цитокіновий шторм, ішемічний чи геморагічний інсульт, субарахноїдальний крововилив, захворювання легень (пневмонія, хронічне обструктивне захворювання легень), захворювання печінки, тяжка анемія, тяжкі метаболічні та ендокринні порушення, зокрема, тиреотоксикоз, діабетичний кетоацидоз [8].

Окрім того, деякі стани пов'язані зі зниженням рівня НУП, включаючи генетичні чинники (наприклад, поліморфізм гену NPPB), африканське походження, підвищена андрогенність у жінок, інсулінорезистентність, гіперкортицизм, вплив деяких препаратів (наприклад, спіронолактону) [16]. Низькі рівні НУП також можуть визначатися в деяких пацієнтів із термінальною стадією хронічної СН, ожирінням або підвищеним індексом маси тіла, правосторонньою гострою СН, раптовим набряком легень (flash pulmonary edema) [17]. Крім того, у хворих із захворюваннями перикарда та перикардіальним випотом рівні НУП можуть бути знижені й підвищуватися після проведення перикардіоцентезу [8]. Як вказано у рекомендаціях ESC з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2021 р.) до 20 % пацієнтів із підтвердженою СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) мають концентрації НУП нижче діагностичних порогів, особливо за наявності ожиріння [17].

Натрійуретичні пептиди як діагностичні біомаркери хронічної серцевої недостатності

У Науковій заяві HFA ESC/HFSA/JHFS «Натрійуретичні пептиди: роль у діагностиці та лікуванні серцевої недостатності» (2023 р.) викладено, що BNP та NT-proBNP є цінними біомаркерами для встановлення діагнозу СН [8]. НУП є біомаркерами, що

рекомендовані європейськими та американськими рекомендаціями щодо діагностики та лікування СН, з чітко визначеними пороговими значеннями для діагностики гострої та хронічної СН [17, 18]. Відповідно до рекомендацій ESC 2021 року з діагностики та лікування гострої та хронічної СН, визначення рівнів BNP/NT-proBNP рекомендоване всім пацієнтам із підозрою на хронічну СН (клас рекомендації I, рівень доказовості B). При цьому концентрації BNP <35 пг/мл, NT-proBNP <125 пг/мл чи середньорозташованого пропептиду ANP (MR-proANP) <40 пмоль/л роблять діагноз СН малоімовірним [17]. Згідно з рекомендаціями Американського коледжу кардіології, Американської асоціації серця та Американського товариства серцевої недостатності (American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America, ACC/ANA/HFSA, 2022 р.), вимірювання рівнів BNP або NT-proBNP у пацієнтів із задишкою є доцільним для підтвердження або виключення СН (клас рекомендацій 1, рівень доказовості A). У клінічній практиці обидва біомаркери широко застосовуються для діагностики та оцінки тяжкості СН. Загалом, значення обох показників є порівнянними, і кожен з них може використовуватися в клінічній практиці за умови, що абсолютні значення та межі референтних інтервалів цих показників не застосовуються як взаємозамінні [18]. Визначення концентрацій BNP, NT-proBNP або MR-proANP дозволяє підтвердити СН як причину симптомів як в амбулаторних умовах, так і у відділеннях невідкладної допомоги. Водночас важливо враховувати, що підвищення концентрацій цих пептидів може спостерігатися й при низці кардіальних і некардіальних станів (наведено вище) [8].

Встановлено, що НУП є біохімічними маркерами тяжкості СН та предикторами несприятливих наслідків [19]. У порівняльному дослідженні у пацієнтів із хронічною СН імовірно неішемічного генезу було виявлено зв'язок між підвищеними рівнями BNP, N-кінцевого передсердного натрійуретичного пептиду (NT-proANP) та NT-proBNP і функціональним класом (ФК) СН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Рівні цих біомаркерів корелювали з 1-річною смертністю у пацієнтів із

СН III–IV ФК за NYHA (фракція викиду лівого шлуночка, ФВ ЛШ <30%) [20]. Аналіз 19 досліджень підтвердив, що рівні BNP і NT-proBNP корелювали з ФК СН за NYHA та ФВ ЛШ [21]. В ехокардіографічному піддослідженні GUIDE-IT (Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker-Intensified Treatment) продемонстровано, що у пацієнтів із СНзНФВ зниження рівня NT-proBNP до <1000 пг/мл через 12 місяців було пов'язане зі значним зворотним ремоделюванням та покращенням результатів. Більше зниження NT-proBNP було пов'язане з більш екстенсивним зворотним ремоделюванням [22].

Значення натрійуретичних пептидів для оцінки ризику/прогнозу при хронічній серцевій недостатності

Біомаркери розглядаються як цінне доповнення до традиційних клінічних ознак і симптомів при оцінці прогнозу пацієнтів із хронічною СН [3]. Як і діагностика, оцінка прогнозу є критично важливою частиною оптимального лікування СН, оскільки прогноз при СН суттєво варіюється. Попри широкий спектр прогностичних маркерів, валідованих у пацієнтів із СН, саме НУП виявилися одними з найсильніших предикторів прогнозу у пацієнтів із хронічною СН. Їх цінність доведена як при СН зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ), так і при СНзбФВ [23]. У пацієнтів із хронічною СН визначення рівня цих біомаркерів рекомендовано для стратифікації ризику (клас 1, рівень доказовості A). Також у пацієнтів, госпіталізованих із приводу СН, вимірювання концентрацій BNP та NT-proBNP при надходженні до стаціонару рекомендовано з метою оцінки прогнозу (клас I, рівень A). У хворих з ризиком виникнення СН, скринінг на основі BNP або NT-proBNP з подальшим мультидисциплінарним веденням, що включає кардіолога, може бути доцільним для профілактики розвитку дисфункції ЛШ або СН (клас 2a, рівень B-R). Крім того, у пацієнтів, госпіталізованих з приводу СН, вимірювання рівнів BNP або NT-proBNP перед випискою може бути корисним для оцінки перебігу СН та прогнозу після стаціонарного лікування (клас 2a, рівень B-NR) [18]. Огляд публікацій щодо прогностичного значення НУП при хронічній СН наведений у таблиці 2.

Таблиця 2. Огляд публікацій щодо прогностичного значення натрійуретичних пептидів при хронічній серцевій недостатності

Автор(и), рік публікації	Дослідження	Популяція/критерії включення	Кількість пацієнтів, n	Біомаркер	Період спостереження	Прогностичні висновки
Rørth <i>et al.</i> , 2020 [24]	Порівняльне	СН II-IV ФК за NYHA, ФВ ЛШ ≤40 % (з дослідження PARADIGM-HF)	3219	BNP, NT-proBNP	-	Предиктори смерті (з усіх причин, серцево-судинної та раптової смерті) і госпіталізації через СН.

Таблиця 2. Продовження

Автор(и), рік публікації	Дослідження	Популяція/ критерії включення	Кількість пацієнтів, n	Біомаркер	Період спостереження	Прогностичні висновки
Kondo <i>et al.</i> , 2024 [25]	РКД I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)	Симптоматична СН та ФВ ЛШ $\geq 45\%$	3480	NT-proBNP	49,5 міс	Прогноз пацієнтів із СНпзнФВ/ СНзбФВ був кращим з низькими рівнями NT-proBNP порівняно з пацієнтами з високими значеннями.
Teramoto <i>et al.</i> , 2024 [26]	Обсерваційне	СНпзнФВ, СНзбФВ	1911	NT-proBNP	2 р.	Зв'язок між NT-proBNP та структурним/ функціональним ремоделюванням залежав від віку, наявності ФП та фенотипів СН. Виявлена асоціація підвищеного рівня NT-proBNP зі збільшенням ризику несприятливих подій (госпіталізація з приводу СН або смерті від будь-якої причини між 6 місяцями і 2 роками).
Pascual-Figal <i>et al.</i> , 2024 [27]	РКД	СНзбФВ (після виписки з приводу гострої СН)	157	NT-proBNP	6 міс	Моніторинг NT-proBNP після виписки у пацієнтів із СНзбФВ не показав зв'язку зі зниженням частоти госпіталізації з приводу СН. Проте він покращує лікування шляхом оптимізації медикаментозної терапії та сприяє поліпшенню виживаності.
Ostrominski <i>et al.</i> , 2025 [28]	Аналіз 4 РКД	СНпзнФВ, СНзбФВ	14750	NT-proBNP	2,8 р.	Вищий вихідний ІМТ суттєво та нелінійно пов'язаний з нижчими рівнями NT-proBNP. Наявні порогові значення NT-proBNP суттєво недооцінили абсолютний ризик несприятливих наслідків СН серед осіб з вищим ІМТ. Абсолютний ризик смерті від ССЗ або госпіталізації через СН складав 3,5 на 100 людино-років серед осіб з ІМТ $<30 \text{ кг/м}^2$ та 7,3 на 100 людино-років серед осіб з ІМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$.
Teleanu <i>et al.</i> , 2025 [29]	Проспективне	Симптоматичної СН з ФВ ЛШ $<50\%$	96	NT-proBNP	2 роки	Рівні NT-proBNP перед випискою є предикторами смертності від усіх причин.

Примітки: СНпзнФВ – СН з помірно зниженою ФВ; ІМТ – індекс маси тіла

У дослідженні Vergaro *et al.* [30] показано, що NT-proBNP є предиктором смертності у літніх та дуже літніх пацієнтів із хронічною СН (ФВ ЛШ $\leq 50\%$), як при середньо-, так і при довгостроковому спостереженні. При цьому у літніх пацієнтів із СН доцільно застосовувати вищі прогностичні порогові значення NT-proBNP. Метааналіз 40 проспективних досліджень продемонстрував, що визначення NT-proBNP у осіб без встановлених ССЗ дозволяє з високою ймовірністю прогнозувати розвиток СН, а також покращує прогнозування ризику розвитку ішемічної хвороби серця та інсульту. Це підкреслює потенціал інтеграції NT-proBNP у стратегії первинної профілактики ССЗ [31]. У репрезентативній когорті дорослого населення США (10 645 осіб, середній вік 45,7 років) NT-proBNP був неза-

лежним фактором ризику загальної та серцево-судинної (СС)-смертності та може бути корисним для моніторингу ризику у популяції дорослих [32].

Таким чином, підвищені концентрації BNP та NT-proBNP асоціюються з вищим ризиком несприятливих коротко- та довгострокових подій у пацієнтів із СН, включно із загальною та СС-смертністю. Рівні BNP і NT-proBNP, визначені перед випискою зі стаціонару, є сильними предикторами ризику смерті або повторної госпіталізації через СН та можуть слугувати корисними інструментами для оцінки прогнозу після виписки й оптимізації терапії. Крім того, хоча визначення рівнів BNP та NT-proBNP НУП потенційно може бути корисним для виявлення осіб із підвищеним ризиком СН, впровадження стандартизованого

скринінгу ускладнюється гетерогенністю профілів ризику в різних популяціях [8]. У зв'язку з цим необхідні подальші дослідження для оцінки економічної доцільності та потенційних ризиків такого скринінгу, а також його впливу на якість життя та смертність [18].

Значення натрійуретичних пептидів для діагностики гострої серцевої недостатності

Гостра СН розвивається внаслідок широкого спектру захворювань із гетерогенними клінічними проявами та значною різноманітністю провокуючих факторів і різними супутніми екстракардіальними захворюваннями, які можуть імітувати інші життєзагрозливі стани та зумовлюють високий рівень діагностичної невизначеності, особливо в умовах надання невідкладної медичної допомоги [17]. Визначення рівня НУП має потенціал для покращення прийняття рішень лікарями в усьому спектрі причин гострої СН, включаючи первинне звернення до відділення невідкладної допомоги, під час госпіталізації та на ранніх етапах після виписки. НУП характеризуються високою об'єктивністю, відтворюваністю та широкою доступністю. Показано, що їх застосування забезпечує точнішу стратифікацію ризику порівняно лише з судженням клініциста [33]. НУП слід визначати у всіх пацієнтів, які звертаються із симптомами, що свідчать про вперше виявлену СН або її погіршення, такими як задишка та/або втома, оскільки їх використання сприяє як ранній діагностиці, так і ранньому виключенню СН [17]. Використання цих біомаркерів має найвищий клас рекомендацій для виключення СН через їх високу негативну прогностичну цінність [8, 17], що складає 94-97 % [8]. У рекомендаціях ESC 2021 р. з діагностики та лікування гострої та хронічної СН зазначено, що при концентраціях BNP <100 пг/мл, NT-proBNP <300 пг/мл та MR-proANP <120 пг/мл діагноз гострої СН є малоімовірним, а рівні BNP ≥100 пг/мл, NT-proBNP ≥300 пг/мл та MR-proANP ≥120 пг/мл підтверджують гостру СН. При гострій СН доцільно визначати концентрації НУП під час госпіталізації та безпосередньо перед випискою пацієнта, а підвищені їх значення можуть свідчити про наявність застою [17], який є основною причиною госпіталізації пацієнтів з гостро декомпенсованою СН (ГДСН) та важливою метою терапії. Однак досягнення повного усунення застійних явищ може бути складним завданням [34].

У науковій заяві HFA ESC/HFSA/JHFS «Натрійуретичні пептиди: роль у діагностиці та лікуванні серцевої недостатності» вказано, що значення BNP >400 пг/мл, NT-proBNP >450 пг/мл (вік <55 років), >900 пг/мл (вік від 55 до 75 років) та >1800 пг/мл (вік >75 років) та ANP >120 пг/мл свідчать про наявність гострої СН. У пацієнтів із підозрою на гостру СН порогова концентрація BNP >100 пг/мл забезпечує високу негативну прогностичну цінність для

її виключення, тоді як рівень NT-proBNP < 300 пг/мл має високу негативну прогностичну цінність незалежно від віку. Пацієнти з рівнями НУП, що знаходяться між пороговими значеннями для виключення та підтвердження СН, знаходяться в «сірій зоні» і потребують підвищеної уваги лікаря та проведення додаткових обстежень, зокрема рентгенографії органів грудної клітки та ехокардіографії [8].

Також доцільно зупинитися на результатах дослідження, згідно з якими у пацієнтів із гострою задишкою MR-proANP є надійним показником для діагностики ГДСН та продемонстрував лише незначно нижчу точність порівняно з NT-proBNP (area under the curve, AUC 0,90 проти 0,94; $p = 0,001$) [35].

Значення натрійуретичних пептидів для оцінки прогнозу при гострій серцевій недостатності

Використання циркулюючих біомаркерів відіграє ключову роль в оцінці прогнозу при гострій СН, оскільки результати досліджень продемонстрували, що початкові рівні BNP у пацієнтів із задишкою, які госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії, є потужними предикторами як коротко-, так і довгострокових подій [3, 36, 37]. Оцінка прогнозу при гострій СН є складним завданням, оскільки клініцисти можуть помилятися в оцінці тяжкості стану, що може призводити до госпіталізації пацієнтів із нижчим ризиком і передчасної виписки осіб із високим ризиком [3]. До того ж, пацієнтів із гострою СН часто виписують зі стаціонару, незважаючи на збереження ознак застою [38], причому вираженість залишкової конгестії корелює зі смертністю та ризиком повторних госпіталізацій у зв'язку із СН [34, 38]. Визначення НУП у відділеннях інтенсивної терапії дає змогу оцінити, наскільки ефективною була деконгестивна терапія та чи вдалося максимально знизити ризик повторної госпіталізації в період інтенсивного лікування. Рівні НУП при виписці відображають досягнення більш стабільного гемодинамічного стану після лікування гострої СН. Саме показники, виміряні безпосередньо перед випискою, а не початкові значення при госпіталізації, виявилися тісніше пов'язаними як із ризиком повторної госпіталізації через СН, так із смертністю [8, 39, 40]. У порівняльному дослідженні BNP при виписці найкраще прогнозує смертність протягом 1 року (с-індекс 0,693) та/або повторну госпіталізацію серед літніх пацієнтів, госпіталізованих із СН (с-індекс 0,606) [39]. У рандомізованому контрольованому дослідженні показано, що абсолютне значення BNP при виписці є точнішим предиктором 6-місячної смертності (відношення ризиків, BP 1,063; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,037-1,089; $p < 0.001$), ніж величина відсотка зниження BNP у стаціонарі та вихідний рівень BNP [40]. Огляд публікацій щодо прогностичного значення НУП при гострій СН представлений у таблиці 3.

Таблиця 3. Огляд публікацій щодо прогностичного значення натрійуретичних пептидів при гострій серцевій недостатності

Автор(и), рік публікації	Дослідження	Популяція/критерії включення	Кількість пацієнтів, n	Біомаркер	Період спостереження	Прогностичні висновки
McCallum <i>et al.</i> , 2020 [41]	Когортний аналіз	ГДСН	435	NT-proBNP, ШКФ	60 днів	Під час терапії СН зниження ШКФ у поєднанні зі зниженням NT-proBNP пов'язане з кращими наслідками. Зміна рівня NT-proBNP має прогностичне значення.
Sawatani <i>et al.</i> , 2021 [42]	Ретроспективне	Гостра СН	1002	BNP, NT-proBNP	-	Високе співвідношення NT-proBNP/BNP незалежно пов'язане з несприятливими наслідками (смерть від будь-якої причини та/або повторна госпіталізація через СН).
Kim <i>et al.</i> , 2022 [36]	Багатоцентрове дослідження	ГДСН та de novo СН	2829	NT-proBNP	1 р.	Рівні NT-proBNP є важливим прогностичним фактором як при de novo СН, так і ГДСН. Пацієнти з ГДСН мали вищий ризик, ніж пацієнти з de novo СН, з тим самим рівнем NT-proBNP 1-річної загальної смертності.
Ghilencea <i>et al.</i> , 2022 [37]	Проспективне обсерваційне дослідження	de novo та гострої СН	91	NT-proBNP	12 міс	Рівень NT-proBNP >2910 пг/мл при госпіталізації з приводу de novo гострої СН прогнозував 16-кратне збільшення смертності через 12 місяців, а <2910 пг/мл – високу ймовірність виживаності (99,3%) протягом наступних 12 місяців.
Sawatani <i>et al.</i> , 2023 [43]	Ретроспективне	Гостра СН	356	NT-proBNP/BNP	-	Високе співвідношення NT-proBNP/BNP пов'язане незалежно пов'язане з несприятливими наслідками гострої СН.
Zhu <i>et al.</i> , 2025 [44]	Проспективне когортне дослідження	Гостра СН	4907	NT-proBNP	4,6 р.	Рівні NT-proBNP продемонстрували ступінчасту асоціацію (в залежності від тертиля NT-proBNP) з ризиком несприятливих наслідків (смертність від усіх причин та СС-смертність). Частота смертності при тому ж рівні NT-proBNP була вищою у пацієнтів із СН з нижчою ШКФ (р-взаємодія < 0,05).

Примітки: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

У дослідженні Shah *et al.* продемонстровано прогностичну роль MR-proANP щодо смертності. У пацієнтів із ГДСН MR-proANP був предиктором смертності через 1 рік (ВР 2,99; $p < 0,001$) та через 4 роки спостереження (ВР 3,12; $p < 0,001$) [35].

Вимірювання рівнів НУП перед випискою, коли досягнуто оптимальний волемічний статус, встановлює базовий рівень для подальшого довготривалого моніторингу та дозволяє приймати індивідуальні рішення щодо термінів, частоти та інтенсивності подальшого спостереження. Пацієнти з нижчими значеннями НУП перед випискою та ті, хто досяг більшого відносного зниження після лікування гострої СН, мали значно кращий

прогноз, ніж ті, хто був виписаний з відділення інтенсивної терапії з вищими їх рівнями [39, 40]. Таким чином, оцінка відносних змін (%) НУП пацієнта в стабільному стані може бути інформативнішою щодо ступеня перевантаження тиском чи об'ємом, ніж однократне вимірювання. У цьому контексті практичним підходом було б вважати зміни >30 % клінічно значущими [17, 39].

Лікування під контролем натрійуретичних пептидів

Хоча діагностична та прогностична цінність BNP і NT-proBNP доведена [8, 17, 18], дані щодо терапії СН під контролем НУП (natriuretic peptide-

guided therapy) суперечливі і неоднозначні [2, 19, 45-47]. Результати дослідження PRIMA II (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?) продемонстрували, що терапія ГДСН під контролем рівня NT-proBNP і спрямована на його зниження $>30\%$, не покращила 6-місячні клінічні результати (смертність від усіх причин, повторні госпіталізації з приводу СН) [45]. Ці дані узгоджуються з результатами іншого дослідження, у якому у 37% пацієнтів не досягнуто цільового зниження BNP на 30% під час стаціонарного лікування з приводу ГДСН, а відсутність такого зниження асоціювалася зі значним підвищенням ризику смерті. Натомість у пацієнтів, у яких рівень BNP знизився на $>30\%$, ризик смерті був нижчим (BP 0,57, 95% ДІ 0,37-0,89) [46]. Дослідження GUIDE-IT (Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure), яке оцінювало ефективність лікування СН під контролем НУП, було достроково припинено через відсутність щодо комплексного результату. Первинну кінцеву точку (сукупний показник часу до першої госпіталізації з приводу СН або СС-смерті) зафіксували у 37% пацієнтів як у групі лікування під контролем НУП, так і в групі стандартної терапії (скориговане BP 0,98; 95% ДІ 0,79-1,22; $p=0,88$). Смертність від СС3 становила 12% у групі біомаркер-контрольованої терапії та 13% у групі стандартного лікування (BP 0,94; 95% ДІ 0,65-1,37; $p=0,75$). Жодна з вторинних кінцевих точок (загальна смертність, загальна кількість госпіталізацій з приводу СН, кількість днів без госпіталізації з СС-причин, окремі компоненти первинної кінцевої точки та побічні ефекти), а також зниження рівнів NT-proBNP суттєво не відрізнялися між групами. На основі цих даних дослідники зробили висновок, що у пацієнтів із високим ризиком та СНзбФВ стратегія терапії, орієнтована на NT-proBNP, не була ефективнішою за стандартний підхід в плані поліпшення результатів [19]. Метааналіз 9 РКД продемонстрував невелику, але статистично значущу перевагу терапії під контролем НУП щодо часу до загальної смертності, проте це не було послідовно підтверджено за іншими кінцевими точками (смертність від усіх причин, смертність від СС3 та комбінований результат госпіталізації з приводу СН або смерті від СС3), тому її загальний клінічний вплив залишається невизначеним [47].

Як зазначено в рекомендаціях ESC 2021 року, концептуально незрозуміло, яку додаткову інформацію може дати стратегія лікування, що ґрунтується на біомаркерах, окрім належного призначення медикаментозної терапії, рекомендованої клінічними настановами. Відтак, наявні дані не підтримують рутинного визначення рівня BNP чи NT-proBNP для коригування терапії СН [17], хоча зниження рівня BNP та NT-proBNP пов'язане з кращими

результатами, доказів для рекомендацій щодо лікування з використанням серійних вимірювань BNP або NT-proBNP залишається недостатньо [18].

Вплив лікування сакубітрілом/валсартаном на концентрацію натрійуретичних пептидів

Оскільки BNP є субстратом неприлізину, його пригнічення може призводити до підвищення рівня BNP, але не NT-proBNP [8, 48]. У зв'язку з цим клінічна обґрунтованість визначення концентрації BNP у пацієнтів, які отримували сакубітріл/валсартан (блокатор рецепторів ангіотензину II та інгібітор неприлізину, ІРАН), була поставлена під сумнів, і перевага надавалася визначенню NT-proBNP, який не піддається деградації неприлізином [48]. У дослідженні PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) продемонстровано, що на ранніх етапах терапії ІРАН рівень BNP може підвищуватися, оскільки цей пептид є субстратом неприлізину. Натомість NT-proBNP не піддається розщепленню цим ферментом і тому забезпечує більш стабільну клінічну інтерпретацію впродовж перших 8-10 тижнів лікування. Водночас автори зазначили, що обидва маркери, як BNP, так і NT-proBNP, зберігають прогностичну цінність у пацієнтів із СН, які отримують терапію ІРАН [48]. За даними рандомізованого контрольованого дослідження PARAGON-HF (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction) продемонстровано, що скринінг NT-proBNP у пацієнтів із СНзбФВ тісно пов'язаний з первинною кінцевою точкою, загальною кількістю госпіталізацій з приводу СН та СС-смертю. У пацієнтів із ФП цей зв'язок був сильнішим, а у осіб із ожирінням – слабшим. При лікуванні сакубітрілом/валсартаном рівень NT-proBNP знизився на 19% (95% ДІ 14-23%; $p<0,001$) порівняно з терапією валсартаном через 16 тижнів після рандомізації, з подібним зниженням у чоловіків і жінок та у пацієнтів із ФВ ЛШ $\leq 57\%$ та $>57\%$ [49]. Таким чином, дослідження підтвердили високу прогностичну інформативність рівнів НУП в плазмі крові у пацієнтів із СН, які отримують терапію ІРАН [48, 49].

Лікування пацієнтів із серцевою недостатністю рекомбінантними натрійуретичними пептидами

У дослідженнях вивчали ефективність і безпеку застосування рекомбінантних НУП для лікування пацієнтів із СН [50, 51]. У РКД продемонстровано, що застосування неситриду в пацієнтів із гострою СН не впливало на смертність та частоту повторних госпіталізацій, а його вплив на задишку був статистично незначущим. Препарат не погіршував функцію нирок, проте його застосування асоціювалося з підвищеною частотою артеріальної

гіпотензії. На підставі отриманих даних автори зазначили, що несиритид не може бути рекомендованим для рутинного застосування у пацієнтів із гострою СН [50]. Зрештою, питання щодо оптимальності несиритиду для лікування гострої СН, враховуючи його профіль користі та ризику, зокрема, розвиток артеріальної гіпотензії, залишається відкритим. Для чіткої оцінки клінічної користі терапевтичного застосування НУП необхідні набагато масштабніші дослідження [8]. У дослідженні TRUE-AHF (Trial of Ularitide Efficacy and Safety in Acute Heart Failure) у постфактум аналізі продемонстровано, що уларитид у пацієнтів із гострою СН чинить сприятливий ефект. Проте короткострокове лікування не вплинуло на клінічну комбіновану кінцеву точку і не знизило довгострокову СС-смертність [51]. Слід зазначити, що у науковій заяві HFA ESC/HFSA/JHFS «Натрійуретичні пептиди: роль у діагностиці та лікуванні серцевої недостатності» підкреслено, що СН є багатофакторним станом та її патофізіологія виходить за межі тільки гемодинамічних порушень. Потенційне використання НУП як терапевтичних засобів потребує розгляду з різних точок зору [8].

Таким чином, НУП суттєво покращили оцінку стану та ведення пацієнтів із СН, проте їх застосування має певні обмеження. Нині очевидно, що жоден окремих біомаркер не здатний повною мірою забезпечити оптимальну діагностику, прогнозування та моніторинг перебігу СН. У цьому контексті використання декількох біомаркерів, що пов'язані з патофізіологією СН, може покращити менеджмент пацієнтів із СН [52]. На завершення, щоб уникнути передчасних діагностичних висновків і можливих помилок, клініцистам варто пам'ятати просту мнемонічну фразу при призначенні тесту на BNP: «Біомаркер не є ідеальним».

Відкриття НУП та численні дослідження, присвячені їхній ролі при СН, мають виняткове значення. Водночас НУП є лише частиною комплексного діагностичного та прогностичного підходу. Як і будь-який інший лабораторний тест, рівні НУП слід інтерпретувати в контексті всієї іншої клінічної інформації. Визначення НУП є доцільним насамперед у пацієнтів із нез'ясованою задишкою, коли основний діагноз викликає сумніви [16].

ВИСНОВКИ

Серед доступних лабораторних показників НУП, насамперед BNP та NT-proBNP, відіграють ключову роль, оскільки відображають міокардіальне розтягнення і ступінь гемодинамічного навантаження на серце. НУП – це сімейство пептидів із високою діагностичною та прогностичною цінністю, що характеризуються значною чутливістю й специфічністю у виявленні СН, особливо у випадках, коли клінічний діагноз є невизначеним. Їх доступність, відтворюваність і надійність роблять НУП важливим інструментом сучасної клінічної практики, що дозволяє оцінювати як коротко-, так і довгостроковий прогноз у пацієнтів із СН. Проте питання щодо стратегії лікування СН під контролем рівня НУП у крові є неоднозначним. Тому подальші дослідження, спрямовані на оцінку доцільності застосування цієї терапевтичної стратегії та вивчення потенційних можливостей використання рекомбінантних НУП при СН, є виправданими та необхідними.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автор засвідчує відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

REFERENCES

- [1] Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013.
- [2] Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w.
- [3] Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(22):e1054-e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490.
- [4] Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
- [5] Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic Peptides and Cardiometabolic Health. *Circ J.* 2015;79(8):1647-55. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0589.
- [6] Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, Ballelli P, Cocci G, Bordicchia M. Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017;24(2):115-126. doi: 10.1007/s40292-017-0196-1.
- [7] Vinnakota S, Chen HH. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases. *J Endocr Soc.* 2020;4(6):bvaa052. doi: 10.1210/jendso/bvaa052.

- [8] Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, Chioncel O, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(5):616-631. doi: 10.1002/ehf.2848
- [9] Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019;111:18-25. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012.
- [10] Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92(6):843-9. doi: 10.1136/hrt.2005.071233.
- [11] Nishikimi T, Nakagawa Y. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Revisited-Is BNP Still a Biomarker for Heart Failure in the Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor Era? *Biology (Basel).* 2022;11(7):1034. doi: 10.3390/biology11071034.
- [12] Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(2):57-77. doi: 10.1042/CS20150469.
- [13] Sangaralingham SJ, Kuhn M, Cannone V, Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptide pathways in heart failure: further therapeutic possibilities. *Cardiovasc Res.* 2023;118(18):3416-3433. doi: 10.1093/cvr/cvac125.
- [14] Samad M, Malempati S, Restini CBA. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions. *Yale J Biol Med.* 2023;96(1):137-149. doi: 10.59249/NCST6937.
- [15] Sangaralingham SJ, Burnett JC Jr, McKie PM, Schirger JA, Chen HH. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy of B-type natriuretic peptide for the preservation of left ventricular function after anterior myocardial infarction. *J Card Fail.* 2013;19(8):533-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.06.002.
- [16] Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022;43(20):1952-1954. doi: 10.1093/eurheartj/ehac121.
- [17] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
- [18] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- [19] Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(8):713-720. doi: 10.1001/jama.2017.10565.
- [20] Stanton E, Hansen M, Wijeyesundera HC, Kupchak P, Hall C, Rouleau JL; PRAISE-2 study investigators. A direct comparison of the natriuretic peptides and their relationship to survival in chronic heart failure of a presumed non-ischaemic origin. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):557-65. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.06.004.
- [21] Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):148-58. doi: 10.1016/j.jchf.2013.
- [22] Daubert MA, Adams K, Yow E, Barnhart HX, Douglas PS, Rimmer S, et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated With Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2019;7(2):158-168. doi: 10.1016/j.jchf.2018.10.014.
- [23] van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 9;61(14):1498-506. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.044.
- [24] Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):e006541. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541.
- [25] Kondo T, Campbell R, Jhund PS, Anand IS, Carson PE, Lam CSP, et al. Low Natriuretic Peptide Levels and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2024;12(8):1442-1455. doi: 10.1016/j.jchf.2024.04.027.
- [26] Teramoto K, Tay WT, Tromp J, Ouwerkerk W, Teng TK, Chandramouli C, et al. Longitudinal NT-proBNP: Associations With Echocardiographic Changes and Outcomes in Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(9):e032254. doi: 10.1161/JAHA.123.032254.

- [27] Pascual-Figal DA, Hernández-Vicente A, Pastor-Pérez F, Martínez-Sellés M, Solé-González E, et al.; NICE study investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide post-discharge monitoring in the management of patients with heart failure and preserved ejection fraction – a randomized trial: The NICE study. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(4):776-784. doi: 10.1002/ehf.3222.
- [28] Ostrominski JW, Neuen BL, Claggett BL, Anand IS, Desai AS, Jhund PS, et al. Natriuretic Peptides, Body Mass Index, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2025:S0735-1097(25)07493-5. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.028.
- [29] Teleanu IC, Bejan GC, Poiană IR, Mîrșu-Păun A, Dumitrescu SI, Stănescu AMA. Proposed NT-ProBNP Threshold for Predicting 2-Year Heart Failure Mortality and Implications for Long-Term Community Follow-Up. *Epidemiologia (Basel).* 2025;6(4):59. doi: 10.3390/epidemiologia6040059.
- [30] Vergaro G, Januzzi JL Jr, Cohen Solal A, Aimo A, Arzilli C, Zyw L, et al. NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;271:324-330. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.006.
- [31] Natriuretic Peptides Studies Collaboration, Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(10):840-9. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30196-6.
- [32] Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Daya N, McEvoy JW, Tang O, Juraschek SP, et al. NT-proBNP and All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Adults: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(11):e029110. doi: 10.1161/JAHA.122.029110.
- [33] Chioncel O, Collins SP, Greene SJ, Ambrosy AP, Vaduganathan M, Macarie C, et al. Natriuretic peptide-guided management in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(8):556-68. doi: 10.2459/JCM.0000000000000329.
- [34] Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(10):641-655. doi: 10.1038/s41569-020-0379-7.
- [35] Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2197-205. doi: 10.1093/eurheartj/ehs136.
- [36] Kim SE, Cho DH, Son JW, Kim JY, Kang SM, Cho MC, et al. Impact of NT-proBNP on prognosis of acute decompensated chronic heart failure versus de novo heart failure. *Int J Cardiol.* 2022;363:163-170. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.055.
- [37] Ghilencea LN, Bejan GC, Zamfirescu MB, Stănescu AMA, Matei LL, Manea LM, et al. B-Type Natriuretic Peptide at Admission Is a Predictor of All-Cause Mortality at One Year after the First Acute Episode of New-Onset Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Pers Med.* 2022;12(6):890. doi: 10.3390/jpm12060890.
- [38] Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;258:185-191. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
- [39] Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):628-36. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962290.
- [40] Omar HR, Guglin M. Discharge BNP is a stronger predictor of 6-month mortality in acute heart failure compared with baseline BNP and admission-to-discharge percentage BNP reduction. *Int J Cardiol.* 2016;221:1116-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.117.
- [41] McCallum W, Tighiouart H, Kiernan MS, Huggins GS, Sarnak MJ. Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP With Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Med.* 2020;133(1):115-122.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.05.047.
- [42] Sawatani T, Shirakabe A, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, Shigihara S, et al. Clinical significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide ratio in the acute phase of acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021;10(9):1016-1026. doi: 10.1093/ehjacc/zuab068.
- [43] Sawatani T, Shirakabe A, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, Shigihara S, et al. Time-Dependent Changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide Ratio During Hospitalization for Acute Heart Failure. *Int Heart J.* 2023;64(2):213-222. doi: 10.1536/ihj.22-350.
- [44] Zhu R, Wang Y, Liu L, Liu X, Chen Z, Wei Y, et al. Prognostic value of N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide modified by renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Intern Med.* 2025;140:106388. doi: 10.1016/j.ejim.2025.06.017.

- [45] Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Pol P, Kortz RAM, Ferreira JP, Marques I, Schroeder-Tanka JM, Keijer JT, Bayés-Genis A, Tijssen JGP, Pinto YM, Kok WE. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation*. 2018 Apr 17;137(16):1671-1683. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882.
- [46] Lourenço P, Ribeiro A, Pintahão M, Silva S, Bettencourt P. Predictors of Six-Month Mortality in BNP-Matched Acute Heart Failure Patients. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):744-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.046.
- [47] Gioli-Pereira L, Katsuyama ES, Fukunaga CK, Falco W, Padovese CCG, et al. Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol*. 2025 Jun;48(6):e70165. doi: 10.1002/clc.70165.
- [48] Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1264-1272. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.018.
- [49] Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Zile MR, Anand IS, Packer M, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2020;8(5):372-381. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.002.
- [50] O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
- [51] Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, et al.; TRUE-AHF Investigators. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1956-1964. doi: 10.1056/NEJMoa1601895.
- [52] Asta L, Pisano C, Sbrigata A, Raffa GM, Scola L, Balistreri CR. Biomarkers in Heart Failure: A Review and a Wish. *Int J Mol Sci*. 2025;26(16):8046.

H.V. Mostbauer

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<http://orcid.org/0000-0002-0142-0416>

Natriuretic peptides in the context of heart failure (literature review)

Background. Heart failure (HF) remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Despite substantial advances in diagnosis and treatment, early detection of HF and effective monitoring of its course remain challenging clinical tasks, underscoring the need for reliable biomarkers. Among the available biomarkers, natriuretic peptides (NPs) play a key diagnostic and prognostic role in HF.

Aim: summarise the current data on the diagnostic, therapeutic and prognostic significance of NPs in patients with acute and chronic HF, based on the results of clinical studies and recommendations from leading cardiology societies.

Materials and methods. A search was conducted in the PubMed, Scopus and Google Scholar databases for English-language scientific publications containing relevant data on NPs that were published between 2005 and 2025. The following keywords were used for the search: “heart failure”, “natriuretic peptides”, “brain natriuretic peptide (BNP)”, “N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide (NT-proBNP)”, “atrial natriuretic peptide (ANP)”. The analysis included systematic and narrative reviews, meta-analyses, observational and prospective trials, randomised controlled trials, and clinical guidelines. Articles with similar content, duplicates, and conference abstracts/reports were excluded.

Results. NPs, particularly BNP and NT-proBNP, are highly sensitive and clinically relevant biomarkers that reflect the degree of haemodynamic load on the heart and myocardial functional status. Measuring them enables accurate diagnosis of both acute and chronic HF and facilitates differentiation from other causes of dyspnea. An association was identified between NP levels, HF functional class according to the New York Heart Association (NYHA) classification, and left ventricular ejection fraction. Numerous studies have demonstrated the high prognostic value of BNP and NT-proBNP in assessing both short- and long-term risk of adverse outcomes. However, the results of trials investigating NP-guided therapy strategies in HF are inconclusive.

Conclusions. NPs are a family of peptides with high diagnostic and prognostic value, characterised by significant sensitivity and specificity for the detection of HF, particularly in cases where the clinical diagnosis is uncertain. Their availability, reproducibility and reliability of NPs make them an important tool in contemporary clinical practice, enabling the assessment of both short- and long-term prognosis in HF patients.

Keywords: Heart Failure; B-Type Natriuretic Peptide (BNP); N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-Probnp); Atrial Natriuretic Peptide (ANP).

**Є. О. Кириленко***Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0009-0007-5808-850X>**С. В. Зябліцев**Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Канцерогенні наслідки ракетних та дронів ударів в Україні: токсикологія палив, механізми канцерогенезу та прогноз онкозахворюваності (огляд літератури)

Актуальність. Масоване застосування ракетно-дронів зброї проти України (понад 83 тис. одиниць за період 2022–2026 рр.) спричинило викид близько 15 тис. тонн токсичних речовин, включаючи понад 140 тонн доведених канцерогенів групи 1 IARC. Прихована екологічна катастрофа та тривалий латентний період хімічного канцерогенезу (5-20 років) створюють відстрочену загрозу масштабного зростання онкозахворюваності, що потребує негайного патофізіологічного аналізу та прогнозування.

Ціль: провести патофізіологічний аналіз канцерогенного потенціалу компонентів ракетних систем і дронів, дослідити молекулярні механізми їхньої синергічної дії та оцінити прогнозовані епідеміологічні наслідки для населення України на період до 2042 року.

Матеріали та методи. У роботі проведено системний аналіз токсикологічних та епідеміологічних даних щодо компонентів ракетних палив (гептил, декалін), продуктів детонації вибухових речовин та конструкційних матеріалів безпілотних літальних апаратів. Пошук та відбір наукових джерел здійснювався відповідно до методології PRISMA 2020 у базах даних PubMed, Scopus та Google Scholar за ключовими запитами. Ідентифікація канцерогенного потенціалу речовин базувалася на класифікації IARC. Прогностичне моделювання виконано на основі аналізу латентних періодів розвитку пухлин та історичних аналогів тривалої експозиції хімічними агентами.

Результати. Встановлено, що ключовим фактором ризику може бути синергічна дія суміші канцерогенів (поліциклічні ароматичні вуглеводні, діоксинів, гептилу та важких металів), яка посилює ризик малігнізації у 10-50 разів. Описано механізм, за якого діоксини індують ферменти CYP1A1, прискорюючи перетворення бенз(а)пірену на активний мутаген бензо(а)пірен-діол-епоксид (BPDE). Виявлено, що 70-90 % дози канцерогенів потрапляє до організму через забруднені харчові ланцюги внаслідок біоаккумуляції.

Висновки. Піковий приріст онкозахворюваності очікується у 2032-2038 роках із можливим зростанням показників на 35-50 % у найбільш постраждалих регіонах. За прогнозами, до 2042 року кумулятивний ефект війни може призвести до додаткових 150-250 тис. випадків раку. Необхідне створення Національного реєстру експонованих осіб та впровадження програм посиленого скринінгу для груп високого ризику.

Ключові слова: Канцерогенез у навколишньому середовищі; Хімічні канцерогени; Вплив, пов'язаний з війною; Забруднення повітря хімічними речовинами; Оцінка ризику раку.

Suggested Citation:

Kyrylenko YO, Ziablitsev SV. Carcinogenic consequences of missile and drone strikes in Ukraine: Fuel toxicology, mechanisms of carcinogenesis, and cancer incidence forecast (literature review). Med Sci Ukr. 2026;22(1):179–93. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.21>

*Corresponding author (kyrylenko.ye@gmail.com)



АКТУАЛЬНІСТЬ

Повномасштабне вторгнення російської федерації на територію України, розпочате 24 лютого 2022 року, супроводжується безпрецедентним застосуванням далекобійних засобів ураження. За період з лютого 2022 по січень 2026 року російська армія застосувала понад 83 тис. ракет та ударних безпілотних літальних апаратів (БПЛА) різних типів [1-4].

На відміну від прямих руйнувань, екологічні наслідки ракетних ударів залишаються поза увагою громадськості [1, 3]. Кожна ракета містить від 40 кг (дрони Shahed-136) до 6000 кг (ракетки X-22) високотоксичних компонентів [5, 7]: рідкі ракетні палива (декалін, гептил, меланж), твердопаливні окислювачі (амоній перхлорат), вибухові речовини (тротил, гексоген, октоген) та конструкційні матеріали (свинець, нікель, кобальт).

При детонації або падінні незбитої ракети відбувається викид у навколишнє середовище не лише первинних токсикантів, але й вторинних канцерогенів від неповного згоряння [12]: поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), зокрема бенз(а)пірен (БП); діоксини та фурани (з горіння пластиків та електроніки); нітрозаміни (продукти окиснення гептилу); дрібнодисперсний пил (PM2.5, PM10) з адсорбованими канцерогенами.

Міжнародна агенція з дослідження раку (IARC) класифікує більшість цих речовин як доведені канцерогени для людини (Група 1): формальдегід, свинець, бенз(а)пірен, діоксини [17], або ймовірні канцерогени (Група 2В): гептил та нітрозодиметиламін [16, 18].

Онкологічні захворювання, індуковані хімічними канцерогенами, мають тривалий латентний період – від моменту експозиції до клінічної пухлини проходить 5-20 років [19, 21]. Історичні прецеденти підтверджують цю закономірність: Чорнобиль (1986) – рак щитоподібної залози у дітей з латентним періодом 4-9 років [21, 22]; В'єтнам (Agent Orange) – м'якотканинні саркоми через 15-25 років [23]; Ірак (виснажений уран) – дитячі лейкемії через 5-10 років [42, 43, 44]. Це означає, що піковий приріст онкозахворюваності в Україні очікується через 5-15 років після завершення конфлікту (2027-2042 роки).

Ціль: провести патофізіологічний аналіз канцерогенного потенціалу компонентів ракетних систем і дронів, дослідити молекулярні механізми їхньої синергічної дії та оцінити прогнозовані епідеміологічні наслідки для населення України на період до 2042 року.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі проведено системний аналіз токсикологічних та епідеміологічних даних щодо компонентів ракетних палив (гептил, декалін), продуктів

детонації вибухових речовин та конструкційних матеріалів БПЛА.

Пошук та відбір джерел. Пошук наукових джерел здійснювався відповідно до методології PRISMA 2020 у базах даних PubMed, Scopus та Google Scholar за період 1980-2025 років. Ключові запити включали комбінації термінів: «rocket fuel carcinogenicity», «polycyclic aromatic hydrocarbons cancer», «dioxin carcinogenesis», «dimethylhydrazine toxicity», «military pollution oncology», «war environmental health effects».

Критерії включення: (1) оригінальні дослідження молекулярних механізмів канцерогенезу хімічних речовин; (2) епідеміологічні дослідження онкозахворюваності після військових конфліктів; (3) токсикологічні характеристики ракетних палив та продуктів їх згоряння; (4) дані міжнародних класифікацій канцерогенів (IARC).

Критерії виключення: публікації без рецензування, дослідження з неповними методологічними даними, статті, що не стосуються теми дослідження.

Ідентифікація канцерогенного потенціалу. Класифікація речовин базувалася на монографіях IARC (International Agency for Research on Cancer, WHO) станом на 2024 рік. Аналізувалися групи: Група 1 (доведені канцерогени для людини), Група 2А (ймовірні канцерогени), Група 2В (можливі канцерогени), Група 3 (не класифіковані).

Прогностичне моделювання. Виконано на основі: (1) аналізу латентних періодів розвитку пухлин для специфічних канцерогенів згідно з епідеміологічними даними; (2) історичних аналогів тривалої експозиції хімічними агентами (Agent Orange у В'єтнамі, виснажений уран в Іраку, радіонукліди після Чорнобиля); (3) молекулярних механізмів трьохетапного канцерогенезу (ініціація → промоція → прогресія); (4) оцінки експонованої популяції в Україні (20-30 млн. осіб).

Статистичний аналіз. Використовувалися актуальні дані Генерального штабу ЗС України щодо кількості застосованих засобів ураження (станом на січень 2026 року). Розрахунки відносного ризику (RR) базувалися на експериментальних даних синергічної дії канцерогенів із лабораторних досліджень на тваринних моделях.

Обґрунтування використання експериментальних даних. Екстраполяція результатів досліджень на мишах на людську популяцію базується на фундаментальній консервативності молекулярних механізмів канцерогенезу у ссавців. Критичні біохімічні шляхи метаболізму канцерогенів (система цитохрому P450, глутатіон-S-трансферази) та механізми репарації ДНК демонструють високу гомологію між мишами та людьми (>85 % для ключових ферментів CYP1A1, CYP1B1) [19, 37]. AhR-опосередкована відповідь на діоксини, зокрема індукція CYP1A1 та

пригнічення апоптозу через NF- κ B, є еволюційно консервативною у всіх хребетних [30, 35]. Використання нокаутних ліній *Cyp1a1*(-/-) дозволяє встановити причинно-наслідкові зв'язки, неможливі в епідеміологічних дослідженнях на людях через етичні обмеження [19]. Водночас, враховано міжвидові відмінності у фармакокінетиці (швидкість метаболізму у мишей вища в ~10 разів) та використано коефіцієнти алометричного масштабування для перерахунку доз. Прогностичні оцінки відносного ризику (RR = 5-10 для синергії БП+діоксин) базуються на якісному характері взаємодії канцерогенів, підтверджену в епідеміологічних когортах (ветерани В'єтнаму, працівники хімічної промисловості) [23, 42, 44, 45].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Канцерогенні речовини

у складі ракетно-дронної зброї

Встановлено, що канцерогенне забруднення має двокомпонентну природу: первинні токсиканти (присутні безпосередньо в ракеті) та вторинні канцерогени (утворюються при вибуху/згорянні).

Первинні канцерогени

Гептил (несиметричний диметилгідразин, UDMH) – високотоксичне паливо для ракет (зокрема типу X-22), класифіковане IARC як ймовірний канцероген (Група 2B) [16, 18]. Канцерогенний ефект реалізується через його метаболічну активацію ферментами системи цитохрому P450 (зокрема CYP2E1). В процесі окиснення утворюється N-нітрозодиметиламін (NDMA) – потужний мутаген, що викликає алкілювання ДНК з утворенням O⁶-метилгуаніну. Це призводить до специфічних G→A транзицій у протоонкогенах, що є пусковим механізмом для виникнення пухлин. Переважні локалізації раку: ангіосаркома печінки та рак легень [17, 58]. Продукти розпаду гептилу мають здатність до тривалої персистенції у ґрунті (1–5 років), що створює ризик довготривалого надходження токсикантів у трофічні ланцюги [16, 28].

Свинець та його сполуки (Pb, PbO) – конструкційні сплави корпусів ракет, електронні компоненти, класифіковані IARC як Група 1 (доведений канцероген) [17]. Кумулятивна отрута, не біодеградує, накопичується у кістках (95 % загального вмісту), період напіврозпаду у кістках: 20-30 років [9, 10, 36]. Механізм дії полягає у зв'язуванні іонів Pb²⁺ з SH-групами білків, що призводить до блокади ферментів синтезу порфіринів (ALAD, PPOX), генерації

оксидативного стресу через інгібування антиоксидантних ферментів (SOD, каталаза), порушення глобального метилювання ДНК та гістонової модифікації (епігенетичний ефект), а також імуносупресії [9, 10, 36].

Формальдегід – вибухові речовини, електронні плати, класифікований IARC як Група 1 [17]. Прямо пошкоджує ДНК через утворення ДНК-білкових зшивок (DNA-protein crosslinks). Переважні локалізації: рак носоглотки, лейкемії (обмежені докази, переважно мієлоїдні).

Вторинні канцерогени

Поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ) утворюються при детонації вибухівки та згорянні палива в умовах дефіциту кисню [29, 37]. Дана група сполук налічує понад 200 видів, ключовий представник – бенз(а)пірен (БП), класифікований IARC як Група 1 [17]. Емісія: 0,8-2,5 г/кг вибухівки; 0,5-1,5 г/кг ракетного палива [27, 29]. БП є проканцерогеном, який зазнає метаболічної активації ферментами цитохрому P450 (CYP1A1, CYP1B1) з утворенням (+)-anti-benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide (BPDE) – найпотужнішого канцерогенного метаболіту.

BPDE утворює ковалентні адукти з N² гуаніну ДНК, що спричиняє G→T трансверсії. Мутації концентруються у «гарячих точках»: кодони 157, 248, 273 гена *TP53*; кодон 12 гена *KRAS* [11, 37]. Переважні локалізації раку: рак легень (при інгаляційній експозиції), рак шкіри (при контактній експозиції), рак сечового міхура, шлунково-кишкового тракту (при дієтарному впливі) [12, 37]. Персистенція у ґрунті 1-3 роки [31, 32].

Діоксини та фурані (PCDD/PCDF) – утворюються при горінні пластикових корпусів дронів, електронних компонентів [14, 15]. Ключова сполука: 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-діоксин (TCDD), класифікований IARC як Група 1 [17]. Період напіврозпаду у ґрунті 8-10 років; у жировій тканині людини 6-8 років [14, 33]. Надзвичайно ліпофільні, ці сполуки здатні до біоаккумуляції з коефіцієнтом концентрації 10⁴-10⁶ у харчових ланцюгах [33, 35]. Переважні локалізації раку: рак печінки (особливо у чоловіків), м'якотканинна саркома, неходжкінська лімфома, рак молочної залози (через естрогенний дисбаланс) [14, 53].

Створено таблицю канцерогенів за класифікацією IARC (табл. 1), що включає бенз(а)пірен, діоксини (TCDD), формальдегід, свинець (усі Група 1), несиметричний диметилгідразин (гептил/НДМГ) та NDMA (Група 2B).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика основних канцерогенів

Агент	Джерело (ракета/дрон)	Група IARC	Основні органи-мішені	Латентний період
Бенз(а)пірен	Продукти горіння, Т-10	1	Легені, шкіра	10–15 років
Гептил (НДМГ)	X-22, X-32	2B	Печінка, ШКТ, Кров	5–15 років

Таблиця 1. Продовження

Агент	Джерело (ракета/дрон)	Група IARC	Основні органи-мішені	Латентний період
Діоксини	Пожежі, детонація	1	Ендокринна система, печінка	15–20 років
Свинець	Конструкційні матеріали	1	Нирки, кістковий мозок	15–30 років

Молекулярні механізми канцерогенезу**Класична трьохетапна модель**

Канцерогенез реалізується через три стадії [19, 20, 40].

Стадія 1: Ініціація (секунди-хвилини). Необоротна мутація ДНК соматичної клітини під дією генотоксичного агента. Ключові події включають утворення ДНК-адуктів, коли електрофільні метаболіти канцерогенів (BPDE від БП) ковалентно зв'язуються з N² гуаніну. Під час реплікації ДНК-полімераза «зчитує» пошкоджений гуанін як аденін, що призводить до G→T трансверсії. Ефективність репарації BPDE-адуктів становить лише 30 % за 8 годин та 60 % за 24 години [61]. При хронічній експозиції системи репарації перевантажуються, оскільки навіть за оптимальних умов не більше 60 % адуктів видаляється протягом доби [61]. Це призводить до мутацій у критичних генах: онкогенах (*KRAS*, *BRAF*, *c-MYC*), генах-супресорах пухлин (*TP53*, *RB*, *APC*, *PTEN*) та генах репарації ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *BRCA1/2*) [19,58].

Стадія 2: Промоція (5-15 років). Селективна клональна експансія ініційованих клітин під впливом епігенетичних та мітогенних сигналів. Механізми включають стимуляцію проліферації через активацію мітогенних каскадів (MAPK/ERK, PI3K/Akt) та індукцію циклінів, пригнічення апоптозу шляхом блокування p53-залежного апоптозу та активації NF-κB, імуносупресію через пригнічення NK-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів, а також епігенетичні зміни, що проявляються гіперметилуванням промоторів генів-супресорів (*MLH1*, *BRCA1*) та гіпометилуванням онкогенів.

Стадія 3: Прогресія (10-20+ років). Трансформація передракового ураження в інвазивний рак з метастатичним потенціалом. Ключові події включають накопичення подальших мутацій, зокрема активацію *EGFR*, *HER2*, *c-MET* та інактивацію *p16*, *p21*, *PTEN*. Відбувається активація теломерази, що дозволяє обійти ліміт Гейфліка [19, 20]. Епітеліально-мезенхімальна трансформація (EMT) супроводжується втратою Е-кадгерину, що надає клітинам міграційні властивості. Неоангіогенез забезпечується через експресію васкулоендотеліального фактора росту (VEGF).

Специфічні молекулярні механізми

Бенз(а)пірен: метаболічна активація відбувається через послідовність перетворень: БП окиснюється

ферментами CYP1A1 та CYP1B1 до БП-7,8-епоксиду, який потім гідролізується епоксид-гідролазою до БП-7,8-діолу, після чого знову окиснюється CYP1A1 та CYP1B1 до (+)-anti-BPDE – найпотужнішого канцерогенного метаболіту. Індивідуальна чутливість визначається поліморфізмами *GSTM1*-null та *GSTT1*-null (відсутність функціонального GST), що підвищує ризик раку легень у 2-3 рази [37, 38].

Утворення BPDE-DNA адуктів відбувається шляхом взаємодії BPDE як потужного електрофіла з ДНК, переважно з N² гуаніну, з формуванням (+)-trans-anti-[BP]-N²-dG адукту (BPdG). Це призводить до викривлення подвійної спіралі та виникнення G→T трансверсії. Навіть за умов функціональних систем нуклеотидної ексцизійної репарації (NER), близько 40 % BPDE-адуктів залишаються не виправленими протягом 24 годин [61], що створює високу ймовірність фіксації мутацій під час реплікації ДНК. «Гарячі точки» мутацій локалізуються у гені *TP53* (кодони 157, 248, 273 – де виявляються найвищі рівні BPDE-dG адуктів [11, 37, 58]) та гені *KRAS* (кодон 12, де відбувається заміна GGT на TGT, що змінює Gly на Cys [37, 58] і призводить до конститутивної активації *KRAS*). Механізм селективності у *TP53* пояснюється тим, що CpG метилування збільшує формування адуктів у 3-5 разів [60]. Епігенетичні ефекти проявляються через порушення BPDE-адуктами глобального метилування ДНК внаслідок пригнічення DNMT1 та DNMT3A [60], що спричиняє гіпометилування онкогенів (*c-MYC*, *RAS*) та гіперметилування промоторів супресорів (*MLH1*, *BRCA1*).

2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*p*-діоксин (найтоксичніший діоксин) (TCDD): діє як епігенетичний промотор, модулюючи експресію генів без зміни послідовності ДНК. Зв'язування з AhR відбувається так: TCDD у цитоплазмі взаємодіє з AhR, який перебуває у комплексі з *HSP90*, *XAP2* та *p23*, що призводить до вивільнення HSP90. Далі комплекс транслюється у ядро, де відбувається гетеродимеризація з ARNT, після чого утворений димер зв'язується з DRE (dioxin-responsive elements) у промоторах генів-мішеней, підвищуючи їхню транскрипцію. Ключові гени-мішені включають *CYP1A1* та *CYP1B1* (що посилює метаболізацію БП до BPDE, створюючи синергізм) [15, 30, 35], *GST* (детоксикація), *Gadd45b* (інгібітор апоптозу, що сприяє виживанню мutowаних клітин), а також IL-6 та TNF-α (прозапальні цитокіни) [30, 35].

Пригнічення апоптозу реалізується через активацію TCDD шляху AhR, що призводить до активації NF- κ B та індукції антиапоптотичних білків Bcl-2, Bcl-xL і survivin. Це блокує мітохондріальний шлях апоптозу, внаслідок чого ініційовані клітини не гинуть. *Gadd45b*, діючи як коактиватор AhR та інгібітор апоптозу, забезпечує виживання і розмноження передракових клітин [30, 35]. Імуносупресія проявляється через атрофію тимусу, що призводить до зниження кількості Т-лімфоцитів, пригнічення NK-клітин та дисбалансу Th1/Th2 (зниження Th1, відповідального за клітинний імунітет, при підвищенні Th2). Це дозволяє пухлинним клітинам уникати імунної елімінації [14, 35].

Гептил/NDMA: окиснення НДМГ відбувається при взаємодії $(\text{CH}_3)_2\text{NNH}_2$ з киснем, що призводить до утворення $(\text{CH}_3)_2\text{N-N}=\text{O}$ (NDMA), який є у 10 разів токсичнішим [16, 18]. Генерація вільних радикалів реалізується через взаємодію НДМГ з цитохромом Р-450, що спричиняє алкілювання гемів Р-450 та інактивацію SOD. Це призводить до накопичення супероксид-аніону O_2^- , який реагує з оксидом азоту NO з утворенням пероксинітриду ONOO^- . Останній генерує гідроксильні радикали OH, які ініціюють ліпідну пероксидацію мембран, що спричиняє руйнування ліпопротеїдного комплексу мітохондрій та енергетичний дефіцит. Алкілювання ДНК відбувається шляхом метаболізації NDMA ферментом CYP2E1 до метилдіазогідроксиду, який алкілує O^6 та N^7 атоми гуаніну. Утворення O^6 -метилгуаніну призводить до G→A мутацій (переважно G→A транзиції, на відміну від G→T трансверсій при дії БП).

Гепатотоксичність пояснюється тим, що метаболізація NDMA відбувається переважно у печінці, де створюється найвища локальна концентрація. Вільні радикали та алкілювання викликають некроз гепатоцитів, що може прогресувати до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми; у тварин спостерігається ангіосаркома печінки [16, 18].

Свинець: кумулятивне накопичення відбувається так: іони Pb^{2+} абсорбуються у кров, де конкурують з іонами Ca^{2+} , що призводить до їх заміщення у кістках. У кістковій тканині депонується 95 % свинцю з періодом напіврозпаду 20-30 років, звідки він повільно вивільняється у плазму, створюючи хронічну довічну експозицію. Оксидативний стрес виникає внаслідок зв'язування Pb^{2+} з SH-групами антиоксидантних ферментів (SOD, каталаза, глутатіонпероксидаза), що призводить до їх інактивації. Це спричиняє накопичення активних форм кисню (O_2^- , H_2O_2 , OH) та оксидативне ушкодження ДНК з утворенням 8-охо-dG (8-оксогуаніну, маркера оксидативного стресу [36]), що призводить до G→T трансверсій через непрямий мутагенез. Епігенетичні порушення проявляються через зміни

активності ДНК-метилтрансфераз (DNMT), що спричиняє глобальне гіпометилування (з нестабільністю геному та активацією транспозонів) та ген-специфічне гіперметилування промоторів супресорів (*p16*, *MLH1*). Також відбуваються зміни ацетилювання H3 та метилування H3K4 і H3K9, що змінює хроматинову структуру [10, 36]. Імуносупресія реалізується через порушення Pb^{2+} функції Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів та макрофагів, що призводить до зниження продукції антибіл і пригнічення фагоцитозу. Знижений імунний нагляд дозволяє передраковим клітинам уникати елімінації.

Синергічна дія канцерогенів (КРИТИЧНИЙ МЕХАНІЗМ)

Населення України експоноване до мультиканцерогенної суміші (ПАВ + діоксини + свинець + гептил/NDMA + $\text{PM}_{2.5}$ + NO_x). Молекулярні шляхи перехресуються та підсилюють один одного.

Приклад синергізму № 1: діоксин посилює канцерогенність БП.

TCDD через активацію шляху AhR-ARNT та зв'язування з DRE індукує CYP1A1 у 5-10 разів. Підвищена активність CYP1A1 призводить до того, що бенз(а)пірен перетворюється на BPDE у 2-3 рази інтенсивніше, що спричиняє утворення у 2-3 рази більше BPDE-DNA адуктів порівняно з експозицією лише БП. Оскільки системи репарації здатні усунути лише 30-60 % адуктів за добу [61], при підвищеному навантаженні залишкові адукти накопичуються експоненційно, збільшуючи мутагенний ефект. Одночасно діоксин активує NF- κ B та *Gadd45b*, пригнічуючи апоптоз, внаслідок чого клітини з BPDE-адуктами не гинуть і накопичуються. Результат: відносний ризик (RR) раку легень при експозиції лише БП становить 2-3, тоді як при комбінованій експозиції БП та діоксину RR зростає до 5-10, демонструючи синергію. Експериментальне підтвердження отримано на мишах: у *Cyp1a1*(-/-) (нокаут) БП не викликає пухлини навіть у високих дозах [39], тоді як у мишей дикого типу комбінація БП та TCDD призводить до утворення у 3-5 разів більше пухлин [39, 40]. Валідність екстраполяції даних мишачих моделей на людину підтверджується 85-90 % гомологією ключових ферментів метаболізму канцерогенів (CYP1A1, CYP1B1) та епідеміологічними даними когорт з комбінованою експозицією до ПАВ і діоксинів (ветерани В'єтнаму: RR саркоми = 2.0-9.0; працівники коксохімічних заводів: RR раку легень = 5.5-15.2) [23, 24, 45, 54], що демонструє універсальність синергічних механізмів у ссавців. Деталізацію молекулярного каскаду, що призводить до злоякісної трансформації клітин, наведено на рисунку 1.

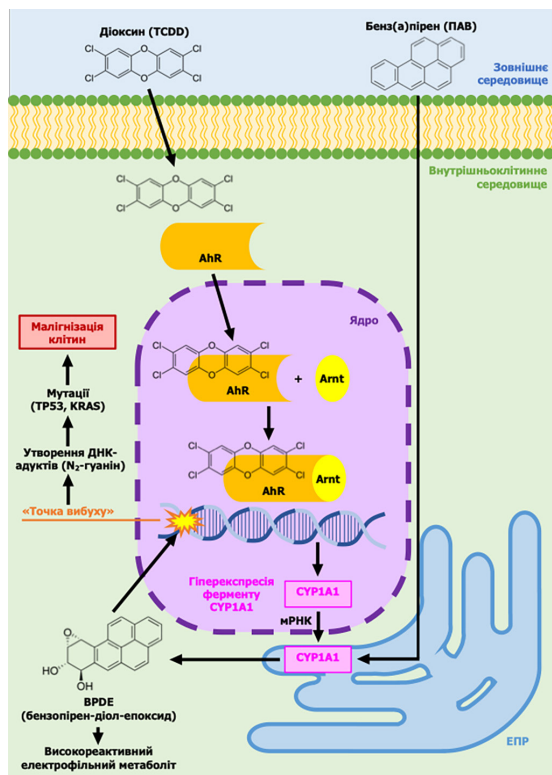


Рисунок 1. Патофізіологічна модель синергічної взаємодії діоксинів та поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ). Активація AhR-шляху діоксинами призводить до гіперекспресії CYP1A1, що критично прискорює біотрансформацію бенз(а)пірену в активну мутагенну форму BPDE

Приклад синергізму № 2: свинець + ПАВ.

Свинець інактивує SOD, що призводить до накопичення активних форм кисню та утворення

8-охо-dG (премутагенного ушкодження). Одночасно БП метаболізується до BPDE, який формує BPDE-dG адукти (прямі мутації). Таке подвійне ушкодження ДНК перевантажує системи репарації (які й за відсутності додаткового стресу усувають лише 60 % BPDE-адуктів за 24 год [61]), що призводить до фіксації мутацій у генах TP53 та KRAS. Додатково свинець викликає імуносупресію, знижуючи імунний нагляд, що дозволяє мутованим клітинам виживати. Результат: відносний ризик становить 10-20 (множинна синергія; екстрапольовано на основі механізмів подвійного ушкодження ДНК).

Приклад синергізму № 3: хронічне запалення від PM2.5 + канцерогени.

PM2.5 з адсорбованими ПАВ та важкими металами потрапляє при інгаляції до альвеол, де фагоцитується альвеолярними макрофагами. Незавершений фагоцитоз призводить до вивільнення прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF- α , що ініціює хронічне запалення. Активація NF- κ B індукуює COX-2, яка продукує простагландини, що стимулюють проліферацію. Одночасно макрофаги генерують активні форми кисню, які спричиняють оксидативне ушкодження ДНК. Вивільнення ПАВ з частинок РМ призводить до утворення BPDE-адуктів, а запальне середовище сприяє промоції ініційованих клітин. Результат: формується запальне мікрооточення, що прискорює прогресію раку [30].

Узагальнену патофізіологічну характеристику канцерогенного потенціалу основних типів ракетно-дронові зброї рф, включаючи молекулярні механізми дії, переважні локалізації пухлин та прогнозовані епідеміологічні наслідки, представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Узагальнена патофізіологічна характеристика канцерогенного потенціалу ракетно-дронові зброї

Тип зброї	Основні канцерогени (IARC група)	Молекулярний механізм канцерогенезу	Переважні локалізації раку	Латентний період	Прогнозований приріст онкозахворюваності
X-22 (архаїчна система з гептилом)	- Гептил/НДМГ (Гр.2В) NDMA (Гр.2А) - ПАВ (Гр.1) - Меланж (NO_x)	ІНІЦІАТОР: - НДМГ → NDMA (окиснення) - UDMH → NDMA → O⁶-meG (G→A мутації у генах TP53/KRAS) - Алкилування ДНК (O⁶-метилгуанін) → G→A мутації - Гепатотоксичність (метаболізація у печінці)	Ангіосаркома печінки (унікальна) - Гепатоцелюлярна карцинома - Рак легень - Рак підшлункової залози	5-15 років (короткий) Перші випадки: 2027-2032	+300-500 % у локальних зонах падіння незбитих ракет (найнебезпечніша зброя)
Калібр, X-101/X-555 (крилаті ракети з декаліном)	- Декалін (паливо) ПАВ/бенз(а)пірен (Гр.1) - Формальдегід (Гр.1) - Важкі метали: Pb, Ni (Гр.1) - NO_x → нітрозаміни	ІНІЦІАТОР: - БП → CYP1A1/1B1 → BPDE - BPDE → N² гуаніну → BPdG адукти - G→T трансверсії у кодонах 157/248/273 TP53, кодони 12 KRAS - Формальдегід → ДНК-білкові зшивки	Рак легень (основна) - Рак шкіри - Рак сечового міхура - Рак ШКТ (дістарна експозиція) - Рак носоглотки (формальдегід)	10-20 років Пік: 2032-2042	+40-60 % у високо експонованих регіонах (прифронтові міста)

Таблиця 2. Продовження

Тип зброї	Основні канцерогени (IARC група)	Молекулярний механізм канцерогенезу	Переважаючі локалізації раку	Латентний період	Прогнозований приріст онкозахворюваності
Іскандер-М (балістична ракета, твердопаливна)	- ПАВ (Гр.1) - HCl (від твердого палива) - Al₂O₃ (частинки) - NO_x - Важкі метали (Гр.1)	ІНІЦІАТОР: - Аналогічно БП (BPDE-адукти) ДОДАТКОВО: - HCl → хронічне запалення дихальних шляхів → промоція пухлинного росту - Al₂O₃ частинки → незавершений фагоцитоз → ROS	- Рак легень - Рак шкіри - Рак сечового міхура	10-20 років	+30-50 % у зонах частих ударів
Shahed-136/Герань-2 (дрон-камікадзе з пластиком корпусом)	- Діоксини/фурані (TCDD) (Гр.1) - ПАВ(Гр.1) - Формальдегід (Гр.1) - PM2.5 з адсорбованими канцерогенами	ПРОМОУТОР (діоксин): - TCDD → AhR → ARNT → DRE - Індукція CYP1A1 ↑ → синергізм з БП (×2-3 більше BPDE) - Індукція Gadd45b → пригнічення апоптозу - Активація NF-κB → Bcl-2 (антиапоптоз) - Імуносупресія (атрофія тимусу, ↓NK-клітини) ІНІЦІАТОР (ПАВ): - БП → BPDE → DNA-адукти	- Рак печінки (діоксини, основна мішень AhR) - Рак молочної залози (естрогенний дисбаланс) - М'якотканінна саркома - Неходжкінська лімфома - Рак легень (ПАВ)	Діоксини: 15-25 років ПАВ: 10-20 років Пік: 2037-2042+	+50-80 % (довгостроковий ефект через персистенцію діоксинів: T _{1/2} = 8-10 років у ґрунті, 7-11 років у людині)
С-300 (зенітна ракета, адаптована для наземних ударів)	- ПАВ (Гр.1) - Важкі метали: Pb, Ni (Гр. 1), Co (Гр. 2B) - NO_x, PM	ІНІЦІАТОР: - Стандартний механізм ПАВ (BPDE-адукти) ПРОМОУТОР: - Важкі метали (Pb, Ni, Co) → епігенетичні порушення + імуносупресія	- Рак легень - Рак шкіри - Вторинні раки (свинець)	10-20 років (ПАВ) 15-30 років (свинець)	+20-40 %

Шляхи поширення канцерогенів та біоаккумуляція

Канцерогени проходять каскад послідовних перенесень: спочатку потрапляють в атмосферу, звідки осідають у ґрунт, далі мігрують у водні об'єкти, потім акумулюються у харчових ланцюгах і врешті-решт надходять до організму людини.

Первинна дисперсія

При детонації утворюється вибухова хмара заввишки 100-500 м, що розсіюється протягом 24-48 годин [27, 29]. До її складу входять газоподібна фаза (CO, NO_x, HCN, HCl), аерозольна фаза (PM2.5, PM10, сажа) та адсорбовані на поверхні частинок канцерогени (ПАВ, діоксини) [12, 29, 37]. Осадженьня відбувається двома шляхами: сухим (гравітаційне осадження частинок понад 10 мкм протягом годин; адсорбція PM2.5 протягом днів-тижнів) та вологим (вимивання дощем, при цьому NO₂ реагує з водою з утворенням HNO₃, що знижує рН ґрунту [27]).

Біоаккумуляція у харчових ланцюгах

Рослини. Поглинання з ґрунту – важкі метали (Pb, Ni, Co) накопичуються у корінні та надземних частинах [31, 32]; адсорбція з повітря – ПАВ осідають на листі, транслюються у тканини [31, 32]. Концентрації: бенз(а)пірен у овочах 0,5-5 мкг/кг (ГДК: 1 мкг/кг) [31, 32].

Тварини. Діоксини та ПАВ через свою ліпофільність накопичуються у жирових тканинах. Коефіцієнти біоконцентрації становлять: для діоксинів (TCDD) – 10⁴-10⁶ (у риб відносно води); для ПАВ – 10²-10³; для свинцю – 10¹-10² [14, 33, 34]. Критичний висновок полягає у тому, що концентрація діоксинів у м'ясі, молоці та рибі може бути у мільйон разів вищою, ніж у воді. Період напіврозпаду діоксинів у жировій тканині худоби становить 1-2 роки [14, 33].

Людина – множинні шляхи експозиції. Їжа (м'ясо, молоко, риба) – 70-90 % загальної дози (діоксини, ПАВ у жирах [14, 33, 34]); питна вода – 5-10 %

(інфільтрація з ґрунту [31]); інгаляція (повітря) – 5-20 % (РМ з адсорбованими ПАВ [30]); контакт зі шкірою – <5 % (пил, залишки палива [28]). Висновок – діетарний шлях є домінуючим для більшості канцерогенів.

Персистенція канцерогенів в організмі людини

Діоксини (TCDD) мають період напіврозпаду 6-8 років у жировій тканині, тому особа, експонована у 2022-2023 роках, носитиме забруднення до 2030-2035 років, що забезпечує безперервну внутрішню експозицію та хронічну промоцію раку. Свинець характеризується періодом напіврозпаду 20-30 років у кістках, звідки депонований метал повільно вивільняється в плазму протягом десятиліть. Особливу небезпеку це становить при вагітності, коли відбувається мобілізація свинцю з кісток та його трансплацентарна передача плоду. ПАВ (бенз(а)пірен) має період напіврозпаду години-дні через швидкий метаболізм, але BPDE діє миттєво (протягом секунд-хвилин), утворюючи DNA-адукти. Таким чином, ініціація відбувається швидко, але клінічний рак проявиться лише через 10-20 років.

Збиті ракети без детонації

Збиті крилаті ракети (Калібр, Х-101) з повними баками палива (до 1,5 т декаліну) створюють локальні зони екстремального забруднення [26, 29]. Коли ракета збита і падає без детонації, паливний бак руйнується, внаслідок чого 1500 кг декаліну розливається у ґрунт, де поступово окислюється протягом місяців-років з утворенням вторинних канцерогенів (пероксидів, епоксидів) [28, 29]. Геолокальні дослідження виявили потрапляння

меланжу та гептилу у ґрунтові води на глибину понад 200 метрів [16], що робить повне видалення неможливим. Х-22 з гептилом (до 3 т НДМГ) представляє найнебезпечніший сценарій, оскільки гептил на повітрі окислюється до NDMA, канцерогену у 10 разів токсичнішого [16, 18].

Прогнозування епідеміологічних наслідків

Оцінка експонованої популяції. Пряма високодозова експозиція: населення епіцентрів ударів (радіус 0-500 м) – ~50,000-100,000 осіб за 2022-2025 роки; населення прифронтових міст (Чернігів, Харків, Запоріжжя, Миколаїв, Херсон, Суми) – 5-8 млн осіб. Опосередкована низькодозова експозиція: населення постраждалих областей через харчові ланцюги (біоаккумуляція діоксинів/ПАВ у м'ясі, молоці, рибі) – 15-20 млн. осіб; військовослужбовці (пряма експозиція на полях бою, контакт з уламками ракет) – ~1 млн осіб. Загальна експонована популяція: 20-30 млн. осіб (50-70 % населення України).

Прогностична модель (реалістичний сценарій). Базові припущення включають завершення активної фази війни у 2026-2027 роках та обмежену екологічну реабілітацію через фінансові обмеження. Латентні періоди визначаються молекулярними механізмами: для ПАВ характерний ймовірний розвиток раку легень та шкіри через 10-20 років, для діоксину – раку печінки та молочної залози через 15-25 років, для гептилу/NDMA – ангіосаркоми печінки через 5-15 років, для свинцю – вторинних раків через 15-30 років. На основі цих параметрів спрогнозована модель динаміки захворюваності, яка графічно ілюструє формування відстроченої «онкологічної хвилі» (рис. 2).

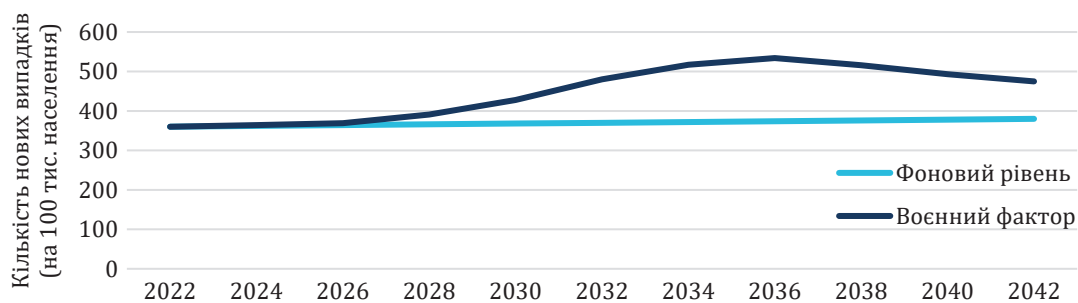


Рисунок 2. Прогностична модель динаміки можливої онкологічної захворюваності в Україні на період 2022-2042 рр. Графік ілюструє відстрочене зростання кількості нових випадків злоякісних новоутворень (на 100 тис. населення) внаслідок кумулятивного впливу воєнних канцерогенів

Прогнозована динаміка: (1) 2025-2027 – компенсаторна діагностика + ранні промоції, +10-15 % щорічно (що може залежати не від війни, а від затримки діагностики у 2022-2023 рр.), усі локалізації (неспецифічно); (2) 2027-2032 – перші клінічні прояви раків з коротким латентним періодом, +15-25 % у найбільш експонованих зонах, лейкемії (діти), рак печінки (гептил/NDMA); (3) 2032-

2038 – піковий період, масова прогресія солідних пухлин, +35-50 % у високо експонованих регіонах (порівняно з базовим 2021 р.), рак легень (ПАВ), рак молочної залози (діоксини), рак шкіри (ПАВ), рак сечового міхура (ПАВ); (4) 2038-2042 – пізня прогресія + міжпоколінні ефекти, +25-35 % (високе плато), вторинні раки (свинець), вроджені аномалії у 2-3 покоління.

Кумулятивний ефект: загальна онкозахворюваність у найбільш постраждалих регіонах (Чернігівська, Харківська, Запорізька, Донецька області) може зрости на 60-80 % до 2042 р. порівняно з базовим рівнем 2021 р.

Прогноз кумулятивного зростання онкозахворюваності в Україні базується на математичному моделюванні за формулою оцінки додаткового ризику:

$$I = B \times RR \times E \times L,$$

де I (Incidence) – очікувана кількість нових випадків; B (Baseline) – фоновий рівень захворюваності до 2022 р.; RR (Relative Risk) – коефіцієнт відносного ризику (від 2.0 до 9.0 за аналогією з наслідками застосування «Agent Orange» та війни в Іраку [23, 43, 44, 45]); E (Exposure) – індекс експозиції на основі маси викидів понад 140 тонн канцерогенів; L (Latency) – часовий лаг маніфестації пухлин (10-15 років).

На основі цієї моделі та екстраполяції даних щодо зростання захворюваності у прифронтових регіонах (зокрема у Чернігівській області на +5 % вже у 2025 р.), проведено розрахунок на національному рівні. Враховуючи базову захворюваність (у 2021 р. ~160 000 випадків/рік) та високу експозицію 50 % населення, прогнозується зростання показників на +60–80 % у уражених зонах. Таким чином, за період 2027-2042 рр. сумарний ефект війни призведе до виникнення 150–250 додаткових випадків раку та 75–125 тис. додаткових смертей (за умови середньої летальності ~50 %).

Ці цифри є консервативною оцінкою, оскільки не враховують вторинні пожежі на об'єктах інфраструктури (викиди у 10-100 разів більші), синергічні ефекти з іншими факторами (куріння, алкоголь, радіаційне забруднення), міжпоколінні епігенетичні ефекти (2-3 покоління).

Найбільш вразливі групи населення

Діти (0-18 років на 2022-2026). Активний поділ клітин, несформована імунна система та тривала експозиція протягом життя зумовлюють очікувані локалізації у вигляді лейкозів (мієлоїдних, лімфобластних), лімфом, раку мозку та раку щитоподібної залози. Латентний період становить 3-10 років, тому перші випадки очікуються у 2027-2032 роках. Пріоритетність моніторингу – найвища.

Вагітні та жінки репродуктивного віку. Трансплацентарна передача діоксинів та свинцю, епігенетичний вплив на плід, а також мобілізація свинцю з кісток при вагітності зумовлюють очікувані локалізації у вигляді вроджених вад у дітей, раку молочної залози (матері) та підвищеного ризику раку у дітей. Латентний період становить 5-15 рр. для матерів та 3-10 рр. для дітей. Пріоритетність – висока.

Військовослужбовці. Пряма експозиція до уламків ракет, інгаляція гептилу та ПАВ на полях бою, контакт з залишками палива зумовлюють очікувані локалізації у вигляді раку легень, м'якотканинних сарком, лейкозів та раку печінки (від гептилу). Латентний період становить 5-20 рр.. Пріоритетність – висока.

Люди з генетичною схильністю. Носії мутацій *BRCA1/2* (рак молочної залози/яєчників), мутацій *TP53* (синдром Лі-Фраумені), мутацій *MLH1/MSH2* (рак товстої кишки) та поліморфізмів *GSTM1/GSTT1-null* (знижена детоксикація ПАВ) мають у 2-5 разів вищий ризик через знижену детоксикацію. Очікувані локалізації включають рак молочної залози, яєчників, товстої кишки та множинні первинні пухлини. Латентний період становить 5-15 років. Пріоритетність – висока.

Порівняння з історичними прецедентами. Чорнобиль (1986) – радіонукліди, латентний період 3-5 років (рак щитоподібної залози), 10-20 років (солідні пухлини), зростання +600-900 % [22, 23]; В'єтнам (Agent Orange, 1962-1971) – діоксин (TCDD), латентний період 15-25 років, м'якотканинна саркома +50-80 % у ветеранів [42, 43, 45]; Ірак (1991, 2003) – виснажений уран + хімічне забруднення, латентний період 5-15 років, дитячі раки +200-450 % у найбільш постраждалих регіонах [41]

Таким чином, прогнозовані наслідки для України порівнянні або перевищують історичні прецеденти через: (1) масштаб експозиції (~83,000 засобів ураження за 2022-2025); (2) мультиканцерогенну природу забруднення (синергічні ефекти); (3) щільність населення у постраждалих регіонах.

Рекомендації для системи охорони здоров'я

Створити Національну систему біомоніторингу канцерогенів:

- свинець у крові – діти 0-6 років у високо експонованих зонах, щорічно. Референтний рівень CDC (2021) становить <3.5 мкг/дл для дітей, проте навіть рівні <5 мкг/дл асоційовані з когнітивними порушеннями [8, 46];
- 1-гідроксипірен (метаболіт ПАВ) у сечі – військовослужбовці, населення прифронтових міст, щорічно. Цей біомаркер відображає експозицію до бенз(а)пірену протягом останніх 6-35 годин [47, 48];
- діоксини (TCDD) у сироватці крові, грудному молоці – вагітні, жінки репродуктивного віку, кожні 2-3 роки. Референтні рівні WHO-TEQ <19 пг/г ліпідів для загальної популяції [49];
- 8-охо-dG (маркер оксидативного стресу) у сечі, крові – населення зон з високою щільністю ударів, щорічно. Підвищені рівні корелюють з ризиком раку легень (OR = 2.7, 95 % CI: 1.5-4.8) [50].

Посилити скринінгові програми:

- рак легень – низькодозова комп'ютерна томографія (НДКТ) для осіб 40+ років у високо

експонованих зонах. Зниження стандартного порогу 50 років (згідно з рекомендаціями USPSTF 2021 та ACS 2023 [51]) обґрунтоване додатковою експозицією до ПАВ, що прискорює канцерогенез на 5-10 років. Скринінг також рекомендований для всіх військовослужбовців незалежно від віку через пряму інгаляційну експозицію до продуктів згоряння;

- рак молочної залози – мамографія щорічно для жінок 40+ у постраждалих областях. Більш інтенсивний скринінг порівняно зі стандартним біеннальним для загальної популяції за USPSTF 2024 виправданий через естрогенний дисбаланс від діоксинів, оскільки TCDD активує AhR, що порушує функціонування рецепторів естрогену [53].

- рак шкіри – дерматоскопія щорічно для населення зон з високою експозицією до ПАВ. Дermalний контакт з ПАВ збільшує ризик плоскоклітинного раку шкіри (SCC) в 3-5 разів [54];

- рак сечового міхура – цитологія сечі для моніторингу експонованих осіб щорічно; цистоскопія при виявленні макрогематурії, атипичних клітин у цитології або при високому ризику (професійна експозиція до ароматичних амінів, тривале куріння ≥ 20 пачок на рік). Рутинний скринінг у асимптоматичних осіб не рекомендований USPSTF через низьку чутливість цитології (48-53 %) [55], проте для високоекспонованої когорти ризик-бенефіт співвідношення змінюється;

- дитячі раки – УЗД органів черевної порожнини, загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою (скринінг лейкозів) щорічно для дітей 2022-2026 років народження. Ризик гострої лімфобластної лейкемії зростає в 2.5-4 рази при пренатальній експозиції до ПАВ [56].

Рекомендації щодо інтенсивності скринінгу (щорічна мамографія, НДКТ з 40 років) перевищують стандартні гайдлайни для загальної популяції, що обґрунтовано екстремальною експозицією до мультиканцерогенної суміші та очікуваним зростанням онкоризику на 35-50 % у період 2032-2038 років. Остаточні рішення мають прийматися індивідуально з урахуванням вік-специфічних ризиків, коморбідностей та переваг пацієнтів.

Створити Національний реєстр експонованих осіб:

- військовослужбовці з геолокацією місць служби (GPS-координати позицій або документальне підтвердження місць дислокації протягом 2022-2026) та типів зброї, з якими контактували (уламки ракет X-22/Калібр/Іскандер, залишки палива);

- населення епіцентрів ударів – адресний облік за місцем проживання на 2022-2026 (радіус 0-500 м від точки детонації);

- діти 2022-2026 років народження – когорта підвищеного ризику для довгочасного спостереження через вікову вразливість до канцерогенів (активний клітинний поділ, незріла система детоксикації).

Найближчим часом (2027-2035) доцільно:

- посилити мережу спеціалізованих онкологічних центрів у постраждалих регіонах (Чернігівська, Харківська, Запорізька, Сумська, Донецька області) зі спеціалізацією на ранній діагностиці раку легень (НДКТ, бронхоскопія з EBUS), печінки (МРТ з гепатоспецифічним контрастом), молочної залози (цифрова томосинтез-мамографія);

- впровадження молекулярно-генетичного профілювання пухлин (NGS-панелі для виявлення мутацій *TP53*, *KRAS*, *BRAF* – специфічних для канцерогенів) [57];

- спеціалізація лікарів по методам ранньої діагностики раків, асоційованих з хімічними канцерогенами (ангіосаркома печінки від гептилу, мезотеліома від асбестовмісних уламків);

- створення клінічних протоколів ведення пацієнтів з множинними первинними пухлинами (синхронні/метахронні раки через синергічні ефекти ПАВ+діоксин+свинець) [57].

- збільшення фінансування: очікуване додаткове навантаження +15-25 тис. випадків раку щорічно у період 2032-2038 (піковий період латентності) з урахуванням вартість лікування одного пацієнта: \$10-50 тис. залежно від стадії [59], обумовлюють додаткове бюджетування у цю сферу \$200-1,250 млн. щорічно (консервативна оцінка без урахування інфляції та вартості нових терапій).

У найближчій перспективі (2035-2050) доцільно:

- проведення міжпоколінного епігенетичного моніторингу: спостереження за дітьми (F1) та онуками (F2) експонованих осіб. Діоксини та свинець індукують стійкі епігенетичні зміни (метилування промоторів *MLH1*, *BRCA1*), що передаються через зародкові клітини [60];

- введення реєстру вроджених вад розвитку (дефекти нервової трубки, серцево-судинні аномалії) – асоційовані з експозицією до ПАВ під час вагітності [62].

- проведення наукових досліджень «Українського синдрому» для міжнародної спільноти, оскільки він представляє собою унікальну модель комбінованої експозиції ПАВ+діоксин+гептил+свинець у воєнних умовах;

- використання матеріалів як судово-медичної доказової бази для міжнародних трибуналів згідно зі Статтею 8(2)(b)(iv) Римського статуту Міжнародного кримінального суду (екологічні військові злочини) [25].

ВИСНОВКИ

1. Масоване застосування ракетно-дронові зброї (понад 83 тис. одиниць у 2022-2026 рр.) спричинило викид ~15 тис. тонн токсикантів, з яких понад 140 тонн – канцерогени Групи 1 IARC (ПАВ, діоксини, формальдегід, свинець).

2. Канцерогенне забруднення має багатокомпонентну природу. Найвищий ризик становлять: гептил/NDMA (ракети X-22) – викликає специфічну ангіосаркому печінки; діоксини (дрони Shahed) – з періодом напіввиведення 7-11 років та біокумуляцією $10^4 - 10^6$; важкі метали (свинець, нікель) – з кумуляцією у кістковій тканині до 30 років.

3. Молекулярні механізми реалізуються через трьохетапну модель: ініціація відбувається через утворення BPDE та формування DNA-адуктів у кодонах 157/248/273 гена TP53; промоція реалізується через активацію діоксинами шляху AhR з індукцією CYP1A1, що створює синергізм з ПАВ, та блокаду апоптозу через NF-κB; прогресія включає епітеліально-мезенхімальну трансформацію та неоангіогенез.

4. Синергічна дія є ключовим фактором: активація AhR діоксинами посилює метаболізм бенз(а)пірену у 2-3 рази, що збільшує відносний ризик малігнізації у 10-50 разів при комбінованій експозиції.

5. Харчовий шлях, що включає послідовність перенесення канцерогенів з атмосфери у ґрунт, далі у їжу і врешті-решт до людини, забезпечує 70-90 % дози діоксинів та ПАВ для населення через біокумуляцію.

6. Пік онкозахворюваності очікується у 2032-2038 роках. Кумулятивний прогноз до 2042 року: додаткові 150-250 тис. випадків раку та 75-125 тис. смертей у постраждалих регіонах.

7. Групи найвищого ризику: діти (ризик лейкемії у 2027-2032 рр.); військовослужбовці (експозиція до гептилу); особи з генетичним дефіцитом детоксикації (GSTM1/GSTT1-null) та гіперекспресією CYP2E1.

8. Необхідне термінове впровадження Національної системи біомоніторингу та реєстру експонованих осіб з посиленням скринінгом (НДКТ легень, мамографія).

9. Результати мають міжнародне правове значення як доказова база екоциду та воєнних злочинів згідно зі Статтею 8(2)(b)(iv) Римського статуту МКС.

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

Дане дослідження виконано за ініціативи кафедри патофізіології НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

REFERENCES

- [1] Zwijnenburg, W., & Pas, K. T. (2015). Warfare in the cradle of civilization: The impact of explosive weapons in Iraq. PAX Netherlands.
- [2] United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. (2024). Ukraine: Humanitarian impact situation report. OCHA. <https://www.unocha.org/ukraine>
- [3] Pereira, J., Moradi, I., Hamid, A. I., & Pottier, A. (2023). Environmental and health impacts of explosive remnants of war. *Journal of Environmental Management*, 325, 116543. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2022.116543>
- [4] Organization for Security and Co-operation in Europe. (2025). Ukraine monitoring mission reports 2022-2025. OSCE.
- [5] Austin, C. C., & Ecobichon, D. J. (2015). Biochemical and hematological studies on the effects of TNT, RDX, and HMX in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27(2), 224-230. <https://doi.org/10.1093/toxsci/27.2.224>
- [6] Turusov, V., Rakitsky, V., & Tomatis, L. (2002). Dichlorvos: Carcinogenicity, neurotoxicity and other adverse effects. *European Journal of Oncology*, 7(1), 5-16.
- [7] North Atlantic Treaty Organization. (2023). Technical specifications of conventional weapons systems. NATO Standardization Office.
- [8] Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., ... & Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives*, 113(7), 894-899. <https://doi.org/10.1289/ehp.7688>
- [9] García-Lestón, J., Méndez, J., Pásaro, E., & Laffon, B. (2010). Genotoxic effects of lead: An updated review. *Environment International*, 36(6), 623-636. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.04.011>
- [10] International Agency for Research on Cancer. (2012). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Volume 100C – Arsenic, metals, fibres, and dusts. World Health Organization.
- [11] Alexandrov, K., Rojas, M., & Satarug, S. (2010). The critical DNA damage by benzo(a)pyrene in lung tissues of smokers and approaches to preventing its formation. *Toxicology Letters*, 198(1), 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.04.009>
- [12] Phillips, D. H. (1999). Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet. *Mutation Research*, 443(1-2), 139-147. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(99\)00016-2](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(99)00016-2)

- [13] Armstrong, B., Hutchinson, E., Unwin, J., & Fletcher, T. (2004). Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: A review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, 112(9), 970-978. <https://doi.org/10.1289/ehp.6895>
- [14] Steenland, K., Bertazzi, P., Baccarelli, A., & Kogevinas, M. (2004). Dioxin revisited: Developments since the 1997 IARC classification of dioxin as a human carcinogen. *Environmental Health Perspectives*, 112(13), 1265-1268. <https://doi.org/10.1289/ehp.7219>
- [15] Van den Berg, M., Birnbaum, L. S., Denison, M., De Vito, M., Farland, W., Feeley, M., ... & Peterson, R. E. (2006). The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicological Sciences*, 93(2), 223-241. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl055>
- [16] Carlsen, L. (2009). Hydrazines and cancer: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55(1), 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.05.010>
- [17] International Agency for Research on Cancer. (2024). IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans: Group 1 - Carcinogenic to humans. World Health Organization. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>
- [18] International Agency for Research on Cancer. (1999). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Volume 71 - Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. World Health Organization.
- [19] Weinberg, R. A. (2013). *The biology of cancer* (2nd ed.). Garland Science.
- [20] Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [21] Cardis, E., Kesminiene, A., Ivanov, V., Malakhova, I., Shibata, Y., Khrouch, V., ... & Williams, D. (2005). Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(10), 724-732. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji129>
- [22] Hatch, M., Brenner, A., Bogdanova, T., Derevyanko, A., Kuptsova, N., Likhtarev, I., ... & Tronko, M. (2011). A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(3), 899-906. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2049>
- [23] Stellman, J. M., Stellman, S. D., Christian, R., Weber, T., & Tomasallo, C. (2003). The extent and patterns of usage of Agent Orange and other herbicides in Vietnam. *Nature*, 422(6933), 681-687. <https://doi.org/10.1038/nature01537>
- [24] Buffler, P. A., Ginevan, M. E., Mandel, J. S., & Watkins, D. K. (2011). The Air Force Health Study: An epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Baseline mortality study results. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53(5), 532-539. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31821c7f0d>
- [25] United Nations. (1998). Rome Statute of the International Criminal Court. Article 8(2)(b)(iv): Extensive destruction and appropriation of property. UN Treaty Series, 2187, 3. <https://www.icc-cpi.int/sites/default/files/RS-Eng.pdf>
- [26] Jane's Information Group. (2024). *Jane's weapons: Strategic systems*. IHS Markit.
- [27] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2012). Toxicological profile for RDX (Royal Demolition Explosive/Cyclonite). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://doi.org/10.15620/cdc:11605>
- [28] Vernot, E. H., MacEwen, J. D., Haun, C. C., & Kinkead, E. R. (1985). Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 42(2), 417-423. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(85\)90023-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(85)90023-4)
- [29] Dallas, J. A., Raval, S., Gaitan, J. A., Saydam, S., & Dempster, A. G. (2020). The environmental impact of emissions from space launches: A comprehensive review. *Journal of Cleaner Production*, 255, 120209. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.120209>
- [30] Barouki, R., Coumoul, X., & Fernandez-Salguero, P. M. (2007). The aryl hydrocarbon receptor, more than a xenobiotic-interacting protein. *FEBS Letters*, 581(19), 3608-3615. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.03.046>
- [31] Nadal, M., Schuhmacher, M., & Domingo, J. L. (2004). Levels of PAHs in soil and vegetation samples from Tarragona County, Spain. *Environmental Pollution*, 132(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2004.03.005>
- [32] Cachada, A., Pato, P., Rocha-Santos, T., da Silva, E. F., & Duarte, A. C. (2012). Levels, sources and potential human health risks of organic pollutants in urban soils. *Science of the Total Environment*, 430, 184-192. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.04.075>

- [33] Safe, S. H. (1990). Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: Environmental and mechanistic considerations. *Critical Reviews in Toxicology*, 21(1), 51-88. <https://doi.org/10.3109/10408449009089873>
- [34] Sweetman, A. J., Keen, C., Healy, M. L., & Ball, A. (2008). Bioaccumulation of PCDD/Fs in food chain organisms. *Environmental Science & Technology*, 42(8), 2681-2686. <https://doi.org/10.1021/es702622e>
- [35] Poland, A., & Knutson, J. C. (1982). 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: Examination of the mechanism of toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 22, 517-554. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.22.040182.002505>
- [36] Wani, A. L., Ara, A., & Usmani, J. A. (2015). Lead toxicity: A review. *Interdisciplinary Toxicology*, 8(2), 55-64. <https://doi.org/10.1515/intox-2015-0009>
- [37] Xue, W., & Warshawsky, D. (2005). Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: A review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 206(1), 73-93. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.006>
- [38] Patel, A. B., Shaikh, S., Jain, K. R., Desai, C., & Madamwar, D. (2020). Polycyclic aromatic hydrocarbons: Sources, toxicity, and remediation approaches. *Frontiers in Microbiology*, 11, 562813. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.562813>
- [39] Uno, S., Dalton, T. P., Dragin, N., Curran, C. P., Derkenne, S., Miller, M. L., ... & Nebert, D. W. (2006). Oral benzo[a]pyrene in Cyp1 knockout mouse lines: CYP1A1 important in detoxication, CYP1B1 metabolism required for immune damage independent of total-body burden and clearance rate. *Molecular Pharmacology*, 69(4), 1103-1114. <https://doi.org/10.1124/mol.105.021501>
- [40] Shi, Z., Dragin, N., Miller, M. L., Stringer, K. R., Johansson, E., Chen, J., ... & Dalton, T. P. (2010). Oral benzo[a]pyrene-induced cancer: Two distinct types in different target organs depend on the mouse Cyp1 genotype. *International Journal of Cancer*, 127(10), 2334-2350. <https://doi.org/10.1002/ijc.25231>
- [41] Al-Sabbak, M., Sadik Ali, S., Savabi, O., Savabi, G., Dastgiri, S., & Savabieasfahani, M. (2012). Metal contamination and the epidemic of congenital birth defects in Iraqi cities. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 89(5), 937-944. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0817-2>
- [42] Hindin, R., Brugge, D., & Panikkar, B. (2005). Teratogenicity of depleted uranium aerosols: A review from an epidemiological perspective. *Environmental Health*, 4(1), 17. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-4-17>
- [43] Busby, C., Hamdan, M., & Ariabi, E. (2010). Cancer, infant mortality and birth sex-ratio in Fallujah, Iraq 2005-2009. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(7), 2828-2837. <https://doi.org/10.3390/ijerph7072828>
- [44] Hagopian, A., Lafta, R., Hassan, J., Davis, S., Mirick, D., & Takaro, T. (2010). Trends in childhood leukemia in Basrah, Iraq, 1993-2007. *American Journal of Public Health*, 100(6), 1081-1087. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.164236>
- [45] U.S. Department of Veterans Affairs. (2024). Diseases associated with Agent Orange exposure. Public Health. <https://www.publichealth.va.gov/exposures/agentorange/conditions/index.asp>
- [46] Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Blood lead reference value. CDC. <https://www.cdc.gov/nceh/lead/data/blood-lead-reference-value.htm>
- [47] Jongeneelen, F. J., & Anzion, R. B. (1995). Biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons: Metabolites in urine. *Toxicology Letters*, 77(1-3), 205-210. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03292-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03292-8)
- [48] Hansen, A. M., Mathiesen, L., Pedersen, M., & Knudsen, L. E. (2008). Urinary 1-hydroxypyrene (1-HP) in environmental and occupational studies—a review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 211(5-6), 471-503. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.09.012>
- [49] World Health Organization. (2016). Dioxins and their effects on human health. WHO Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health>
- [50] Loft, S., Vistisen, K., Ewertz, M., Tjønneland, A., Overvad, K., & Poulsen, H. E. (1992). Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: Influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis*, 13(12), 2241-2247. <https://doi.org/10.1093/carcin/13.12.2241>
- [51] US Preventive Services Task Force. (2021). Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, 325(10), 962-970. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
- [52] US Preventive Services Task Force. (2024). Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, 331(22), 1918-1930. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.5534>
- [53] Warner, M., Eskenazi, B., Mocarelli, P., Gerthoux, P. M., Samuels, S., Needham, L., ... & Brambilla, P. (2002). Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental Health Perspectives*, 110(7), 625-628. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110625>

- [54] Boffetta, P., Jourenkova, N., & Gustavsson, P. (1997). Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes & Control*, 8(3), 444-472. <https://doi.org/10.1023/A:1018465507029>
- [55] US Preventive Services Task Force. (2011). Screening for bladder cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 155(4), 246-251. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00008>
- [56] Heck, J. E., Wu, J., Lombardi, C., Qiu, J., Meyers, T. J., Wilhelm, M., ... & Ritz, B. (2013). Childhood cancer and traffic-related air pollution exposure in pregnancy and early life. *Environmental Health Perspectives*, 121(11-12), 1385-1391. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306761>
- [57] Travis, L. B., Rabkin, C. S., Brown, L. M., Allan, J. M., Alter, B. P., Ambrosone, C. B., ... & Wiklund, F. (2006). Cancer survivorship—genetic susceptibility and second primary cancers: Research strategies and recommendations. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(1), 15-25. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj001>
- [58] Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz Jr, L. A., & Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science*, 339(6127), 1546-1558. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>
- [59] Mariotto, A. B., Yabroff, K. R., Shao, Y., Feuer, E. J., & Brown, M. L. (2011). Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(2), 117-128. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq495>
- [60] Skinner, M. K., Manikkam, M., & Guerrero-Bosagna, C. (2010). Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(4), 214-222. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.12.007>
- [61] Schmeiser, H. H., Gminski, R., Caldwell, K. E., Steinberg, P., & Pool-Zobel, B. L. (2017). BPDE-induced genotoxicity: relationship between DNA adducts, mutagenicity in the in vitro PIG-A assay, and the transcriptional response to DNA damage in TK6 cells. *Archives of Toxicology*, 91(5), 1965-1977. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2015-0>
- [62] Zhang, Y., Dong, S., Wang, H., Tao, S., & Kiyama, R. (2014). Levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in maternal serum and risk of neural tube defects in offspring. *Environmental Science & Technology*, 49(1), 588-596. <https://doi.org/10.1021/es503990v>

Y.O. Kyrylenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0007-5808-850X>

S.V. Ziablitsev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Carcinogenic consequences of missile and drone strikes in Ukraine: Fuel toxicology, mechanisms of carcinogenesis, and cancer incidence forecast (literature review)

Background. The massive use of missile and drone weaponry by the Russian Federation against Ukraine (over 83,000 units during 2022-2026) has led to the release of approximately 15,000 tons of toxic substances, including more than 140 tons of proven IARC Group 1 carcinogens. The hidden environmental disaster and the long latent period of chemical carcinogenesis (5-20 years) create a delayed threat of a large-scale increase in cancer incidence, necessitating immediate pathophysiological analysis and forecasting.

Aim: to conduct a pathophysiological analysis of the carcinogenic potential of missile systems and drone components, investigate the molecular mechanisms of their synergistic action, and evaluate the predicted epidemiological consequences for the population of Ukraine through 2042.

Materials and Methods. A systematic analysis of toxicological and epidemiological data regarding missile fuel components (heptyl, decalin), explosion detonation products, and UAV construction materials was performed. The search and selection of scientific sources were conducted in accordance with the PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) methodology, utilizing the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. Identification of carcinogenic potential was based on the IARC classification. Predictive modeling was carried out based on the analysis of tumor latency periods and historical analogues of prolonged chemical exposure.

Results. It was established that the key risk factor is the synergistic effect of a mixture of carcinogens (PAHs, dioxins, heptyl, and heavy metals), which increases the risk of malignancy by 10-50 times. The mechanism by which dioxins induce CYP1A1 enzymes, accelerating the conversion of benzo(a)pyrene into the active mutagen BPDE, is described. It was found that 70-90% of the carcinogen dose enters the body through contaminated food chains due to bioaccumulation.

Conclusions. A peak increase in cancer incidence is expected between 2032 and 2038, with a possible rise in rates of 35-50% in the most affected regions. Projections suggest that by 2042, the cumulative effect of the war could lead to an additional 150,000-250,000 cancer cases. The establishment of a National Registry of Exposed Persons and the implementation of enhanced screening programs for high-risk groups are essential.

Keywords: Environmental Carcinogenesis; Chemical Carcinogens; War-Related Exposure; Air Pollution, Chemical; Cancer Risk Assessment.

**Mykola Bortnyi***

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Kharkiv National Medical University
61022, 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-7811-3580>

Computer vision as a tool for optimising the early diagnosis of abdominal organ diseases

Abstract. This study aimed to evaluate the effectiveness of computer vision methods in the diagnosis of abdominal pathologies. The methodology included a search of databases covering publications from 2019 to September 2025. It described the application of convolutional neural network architectures, segmentation methods, and multimodal approaches to medical image analysis. The reviewed data showed that DenseNet-201 and EfficientNetV2M achieved accuracies of 97.1-99.4% in classifying endoscopic lesions, outperforming AlexNet and ResNet-101. Convolutional neural network-based systems demonstrated diagnostic performance comparable to that of experts (diagnostic odds ratio 1.03), with sensitivity of 84.8-94.3% and an area under the curve of 0.95-0.98 in the detection of colorectal polyps. Multimodal approaches, including a hierarchical fully convolutional neural network for positron emission tomography-computed tomography and the ENDOANGEL-MM system for endoscopy, achieved a 21% increase in accuracy relative to unimodal models. Automated segmentation systems reduced analysis time by 92.8% while maintaining Dice similarity coefficients of 0.936-0.965 and reducing inter-expert variability from 7.78% to 4.10%. In critical diagnostics, models for detecting parenchymal organ injuries showed variability in performance across organs (receiver operating characteristic area under the curve – 0.841-0.945; sensitivity – 0.736-0.862). The combined model achieved the highest indicators – accuracy of 0.954 and specificity of 0.966, confirming its suitability for primary screening. Data augmentation and multitask learning methods increased accuracy by 15-17.6% for rare pathologies, while domain randomisation ensured an increase in the Dice similarity coefficient of up to 15.8% on independent data. The practical significance of the results lies in their potential application by healthcare institutions to implement automated diagnostic systems, optimise radiological workflows, and standardise clinical conclusions, thereby reducing time to treatment initiation and decreasing diagnostic errors

Keywords: artificial intelligence; intelligent algorithms; medical imaging; automated segmentation; multimodal approaches; diagnostic accuracy; abdominal pathology

INTRODUCTION

In modern medicine, early diagnosis of abdominal diseases is characterised by highly variable clinical manifestations, limited sensitivity of traditional imaging methods, and discrepancies in interpretation among specialists. The introduction of computer vision and deep learning methods creates opportunities to automate the diagnostic process, improve the accuracy of pathology detection, and standardise clinical conclusions. At the same time, there is a need for systematic analysis of the effectiveness of different neural network

architectures, training strategies, and multimodal approaches in clinical settings. Epidemiological trends in oncological and urgent pathologies of abdominal organs, as well as the limitations of traditional diagnostic methods, underscore the need to evaluate the potential of artificial intelligence technologies for early detection. The epidemiological context of abdominal cancer determines the relevance of developing diagnostic tools. Yu.O. Protas & O.V. Makarenko [1] conducted an epidemiological analysis of trends in stomach cancer

Suggested Citation:

Bortnyi M. Computer vision as a tool for optimising the early diagnosis of abdominal organ diseases. Med Sci Ukr. 2026;22(1):194–206. DOI: 10.32345/2664-4738.1.2026.22

*Corresponding author



incidence in Ukraine from 2014 to 2022, finding a decrease from 8,350 cases in 2014 to 5,401 in 2022. The study notes that this process is slower in Ukraine due to limited screening, with patients aged 45 and older accounting for over 94% of cases. Problems of late diagnosis and unequal access to specialised medical care were identified. Conventional imaging methods vary in their effectiveness in diagnosing complications of abdominal pathologies. V.V. Skyba *et al.* [2] conducted a comparative assessment of X-ray, ultrasound, and computed tomography in the diagnosis of intra-abdominal complications in 191 patients, establishing the informative value of ultrasound in the range from 48.1% to 73.5% depending on the pathology. The study reports that radiography did not detect free air in 17 of 22 patients with perforated ulcers. The authors emphasised the need for a comprehensive diagnostic approach. The integration of deep learning into the segmentation and classification of liver tumours is considered a means of improving diagnostic accuracy. S. Stephe *et al.* [3] presented systems based on temporal graph networks for segmentation and visual transformer blocks controlled by recurrent blocks for the classification of malignant liver tumours. The classifier achieved an accuracy of 98.79%, a sensitivity of 95.21%, and a specificity of 98.33%. The study also compared these results with the accuracy of 2D computed tomography (CT) data (91.02%) and highlighted the potential of transformer architectures in this context. Artificial intelligence (AI) methods are used to diagnose various types of cancer. G. Bulusu *et al.* [4] performed a review of machine and deep learning applications for the diagnosis of cancer of various localisations based on medical images. The review reports that for brain cancer, some architectures achieved 99.98% accuracy on BraTS 2021. It also reports an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.91 for breast cancer and 97% accuracy for kidney cancer.

Deep learning is used for object segmentation in ultrasound images. X. Xiao *et al.* [5] conducted a systematic overview of segmentation methods in ultrasound imaging. They identify the U-Net as the most widely used architecture. Studies have reported that the use of dual U-Net increased the Dice score by 1.8% and by 14.5% for images of increased complexity. The review also highlighted new approaches, including diffusion models and segment anything model (SAM). It works with minimal annotation. The application of computer vision for the differential diagnosis of appendicitis was described by E.G. de Queiroz *et al.* [6], who analysed the literature on the use of computer vision algorithms for the diagnosis of appendicitis and non-specific abdominal pain. The study notes that delays in diagnosis are associated with high morbidity and mortality. The authors described the potential of AI to support differential diagnosis and its possible impact on the speed of therapeutic intervention. V. Ghodke *et al.* [7] organised

the technical and ethical aspects of using convolutional neural networks in radiology. It included modified DenseNet models. The study compared the effectiveness of modified convolutional neural networks (CNNs) with traditional diagnostic methods and highlighted issues related to decision-making transparency and the ethical framework for processing medical data. P. Hu *et al.* [8] analysed deep learning methods for organ segmentation in CT and magnetic resonance imaging. The study reports that controlled methods achieved Dice scores of 0.94 for the liver and 0.92 for the kidneys. The authors identified the lack of annotated data as a key problem and considered hybrid CNN-Transformer models as a methodological approach to improving accuracy.

Existing studies primarily focus on individual neural network architectures or specific pathologies, whereas comprehensive comparisons of CNNs, transformers, and multimodal approaches for abdominal disease diagnosis remain limited. The effect of increasing data volume, semi-supervised learning, and domain adaptation on model performance in clinical settings with heterogeneous data remains understudied. The long-term implications of integrating automated systems into radiology workflows and clinical outcomes are poorly described. Most studies are based on retrospective datasets from individual medical centres, which limits the ability to generalise the results to different clinical populations. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of deep learning systems in detecting abdominal diseases and to outline their potential for clinical application. The objectives included systematising data on the effectiveness of deep learning architectures (CNNs, transformer models, and multimodal approaches) in the diagnosis of abdominal diseases; assessing the accuracy of automated computer vision systems in comparison with the diagnostic effectiveness of medical experts; and determining the prospects for clinical implementation to optimise radiological workflows and improve the standardisation of diagnostic conclusions.

MATERIALS AND METHODS

This review study conducted a systematic review, selection and summary of scientific publications on the application of deep learning and modern computer vision models for the diagnosis of abdominal organ pathologies. The methodological approach included analyses of CNN architectures, segmentation, classification, and detection models, as well as evaluations of CT, magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography, endoscopic methods, and multimodal approaches. A systematic search was conducted in the following databases: PubMed Central, the Institute of Electrical and Electronics Engineers, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, ResearchGate, Scientific Reports, SpringerLink, the Radiological Society of North America, and ScienceDirect. The search

covered publications from 2019 to September 2025 and focused on articles in English and Ukrainian. Search queries were formed using combinations of keywords and their synonyms: “deep learning”, “CNN”, “computer vision”, “abdominal CT”, “abdominal MRI”, “lesion detection”, “polyps classification”, “hepatic lesion segmentation”, “colon polyps CNN”, “TotalSegmentator”, “nnU-Net”, “U-Net”, “explainable AI”, “medical image segmentation”, “early diagnosis”, and “abdominal pathology”. Logical operators (AND, OR), document type filters (peer-reviewed articles, reviews, meta-analyses), publication year, and relevance to medical imaging were applied across platforms. The initial search produced 142 publications. After

removing duplicates and selecting relevant titles and abstracts, 103 sources were chosen. Full-text analysis provided a final corpus of 54 publications. It includes studies comparing CNN architectures for classifying endoscopic, CT, and MRI images; evaluating the accuracy of models for segmenting organs and pathological structures; investigating multimodal systems (CT + MRI, CT + clinical data); modelling algorithms for automatic CT processing for acute conditions; and analysing the application of explainable AI in clinical medical imaging. The process of selecting and identifying publications is shown in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flowchart in Figure 1.

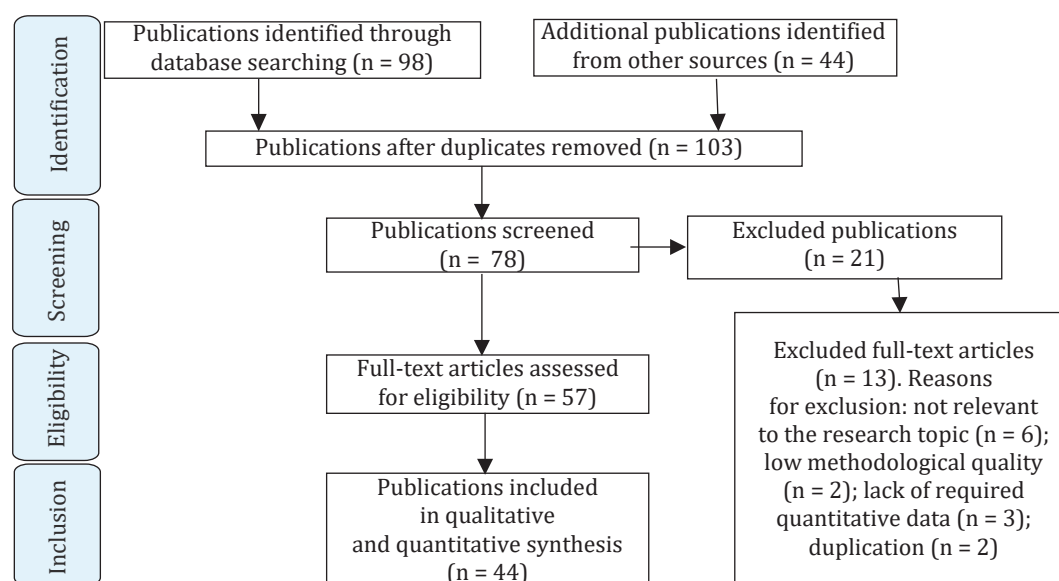


Figure 1. Flow diagram of identification, screening, and inclusion of publications in accordance with PRISMA

Source: compiled by the author based on M.J. Page *et al.* [9]

Required inclusion criteria: availability of performance metrics, including AUC, area under the sensitivity-specificity curve (AUROC), Dice similarity coefficient (DSC), intersection over union (IoU), sensitivity (Recall), positive predictive value (Precision) and overall accuracy (Accuracy); availability of test and validation sets; use of CNN architectures, including residual networks (ResNet, Residual Network), dense networks (DenseNet, Densely Connected Convolutional Network), efficient neural networks (EfficientNet), U-Net, next-generation adaptive U-Net (nnU-Net), second-generation segmentation model (SAM2), as well as deep segmentation networks (DeepLab) and Xception architecture (Extreme Inception) relevant to the early or acute diagnosis of abdominal diseases. The excluded sources included materials without full text, descriptive articles without experimental data, editorial notes and unreviewed preprints without specified indicators. To ensure the quality of the selection, a critical evaluation of empirical studies was conducted

using the methodology outlined by E. Aromataris *et al.* [10] and adapted deep learning model evaluation criteria: sample adequacy, external validation, class balance, transparency of labelling methods, clarity of architecture description, and interpretability. The scores obtained were used to determine the reliability of the results and structure the synthesis. To summarise the results, an analytical approach that systematically compared architectures, segmentation methods, diagnostic indicators, and visualisation methods was used. Differences among CNN models were examined separately by task type (classification, segmentation, detection), pathology complexity level, CT/MRI modality and clinical application conditions.

RESULTS AND DISCUSSION

Effectiveness and integration of deep learning in early diagnosis. Early abdominal pathologies require automated diagnosis and the effectiveness of deep learning models depends on architecture, data type,

and task complexity. E.O. Cuevas-Rodriguez *et al.* [11] conducted an analytical comparison of the performance of deep convolutional neural networks for automated classification of early abdominal pathologies on the HyperKvasir dataset (6,792 endoscopic images, 10 types of lesions) and showed that DenseNet-201 outperformed AlexNet, Inception-v3, and ResNet-101, achieving 97.1% accuracy, 96.3% sensitivity, 99.7% specificity, and 94.9% area under the curve (AUC). S. Fanijo [12] conducted a comparative analysis of CNN, ResNet, DenseNet, and EfficientNet architectures in the classification of colorectal polyps and determined the high efficiency of DenseNet121 and EfficientNetV2M, which, after hyperparameter optimisation, achieved an accuracy of 99.4% and an F1 score. These results demonstrate the reliability of these architectures for detecting and classifying polyps in the dataset under study. F.I. Mir *et al.* [13] demonstrated that the use of a hybrid fully convolutional neural network (HFCNN) in combination with 3D positron emission tomography and computed tomography (PET-CT) for liver segmentation and tumour classification improves analytical accuracy. The use of multi-species learning and an ensemble strategy combining deep models with mathematical algorithms improved segmentation efficiency and tumour classification accuracy, demonstrating the promise of integrated solutions for early diagnosis and therapeutic decision-making in liver cancer. Thus, HFCNN demonstrates the suitability of a multimodal approach for improving the accuracy of liver pathology analysis. Y. Xu *et al.* [14] conducted a systematic review and meta-analysis comparing the diagnostic performance of CNN systems with that of human endoscopists in the detection and classification of colonic polyps. AI-based approaches demonstrated high performance: for polyp detection, sensitivity was 84.8% and AUC was 0.98; for classification, sensitivity was 94.3% and AUC was 0.95. The effectiveness of CNN in classification was comparable to that of experts (relative diagnostic odds ratio (RDOR) 1.03, $p = 0.9654$) and higher than that of non-experts (RDOR 0.18, $p = 0.0342$), confirming their suitability as clinical decision support tools. Thus, CNN systems demonstrate an accuracy sufficient to serve as an additional component alongside clinical experience in endoscopy.

Deep learning analytical models can be adapted to process multistructural and multimodal data. The introduction of integrated platforms that combine imaging, clinical data, and biomarkers can improve diagnostic accuracy and the effectiveness of early detection of abdominal organ pathologies. J.B. Harringa *et al.* [15] conducted a prospective study comparing the accuracy of CT, MRI, and ultrasound in detecting five early abdominal pathologies in women. The sensitivity of CT was 66.7% with a specificity of 98.3%, which exceeded the indicators of ultrasound (64.3% and 97.7%) and MRI (57.1% and 97.2%), although no statistically

significant differences were found. N. Tavakolian *et al.* [16] confirmed the role of CT in a review of deep learning applications for the analysis of liver injuries and pathologies: early studies achieved 97% sensitivity and 95% specificity, while modern models provide a Dice Score of 0.973 for liver segmentation (DLA) and 82.0% accuracy with 84.7% specificity (convolutional block attention module neural network). Q.S. Alhammami [17] compared CT and MRI in diagnosing colorectal cancer metastases and showed that CT sensitivity depends on the number of lesions: overall 87.8%; with one metastasis 100%; with three 71.43%; with four or more 78.57%; whereas MRI demonstrated more stable results. Thus, CT demonstrates high diagnostic performance; however, diagnostic performance declines with increasing metastatic burden. In a review by J. Liu *et al.* [18] on the role of artificial intelligence in medical imaging, it is reported that a model trained on 5,754 chest CT images improved positioning accuracy, which affects the ability to detect minor abdominal organ pathologies. The demand for explainable artificial intelligence (XAI) is linked to requirements for algorithmic safety, transparency, and reproducibility. In image analysis, gradient-weighted class activation maps and similar tools enable visualisation of the regions that influence the model's decisions, thereby enhancing interpretability.

A comparative analysis of the effectiveness of a deep convolutional neural network for classifying early abdominal pathologies demonstrates that diagnostic performance varies with the type of input data and the model architecture. A study by E.O. Cuevas-Rodriguez *et al.* [11] on the HyperKvasir dataset, which comprises 10 pathologic classes, reported that DenseNet-201 achieved 97.1% accuracy, 96.3% sensitivity, 99.7% specificity, and 94.9% AUC for multi-class endoscopic classification. At the same time, the study by S. Fanijo [12] for the narrow task of colorectal polyp classification showed that DenseNet121 and EfficientNetV2M achieved 99% accuracy and 99.4% F1 score after hyperparameter optimisation, exceeding the results of multi-class classification by 1.9-2.3 percentage points. A comparative analysis of the diagnostic sensitivity of various imaging methods for detecting early pathologies shows variability in indicators. In a study by J.B. Harringa *et al.* [15] on pelvic pathologies, the sensitivity of CT was 66.7% with a specificity of 98.3%, which exceeds the indicators of ultrasound examination (64.3%) and MRI (57.1%). However, a study by Q.S. Alhammami [17] revealed the instability of CT in colorectal cancer metastases. Overall sensitivity was 87.8%, but 100% for a single metastasis and only 71.43% for three metastases. MRI demonstrated greater reliability for multifocal lesions. The comparison shows that although CT demonstrates high numerical indicators, its diagnostic reliability varies depending on the complexity of the case, while MRI provides more stable

accuracy for complex pathologies, which is relevant for the development of computer vision models. Overall, the analysis showed that deep convolutional networks achieve high diagnostic accuracy, but their effectiveness varies with the clinical task and available data. Architectures with stable results confirm their suitability for integration into screening and early detection of abdominal organ pathologies. The need to combine strong metrics with model explainability and reproducibility determines their potential as tools to support medical decision-making.

Accuracy and reliability of deep learning in critical abdominal diagnosis. Evaluating the performance of deep learning models for diagnosing abdominal

organs enables the determination of their clinical potential. C.-T. Cheng *et al.* [19] conducted an analysis showing variability in effectiveness across organs and pathologies: the model for detecting kidney injuries on CT achieved the highest performance, whereas models for the spleen and liver had high accuracy and specificity but lower sensitivity. The overall performance of the combined model indicates its suitability for primary screening, although sensitivity requires improvement. Thus, the results confirm the potential utility of the algorithm for primary screening, despite its limited sensitivity. To illustrate model performance, Table 1 presents the performance of algorithms in detecting parenchymal organ injuries on CT.

Table 1. Performance of parenchymal organ injury detection models on the test sample

Model	Spleen injury model	p-value	Liver injury model	p-value	Kidney injury model	p-value	Combined model	p-value
AUROC (95% CI)	0.841 (0.781-0.895)	–	0.945 (0.888-0.988)	0.008	0.868 (0.811-0.918)	0.499	0.870 (0.721-0.994)	0.734
Accuracy (95% CI)	0.768 (0.706-0.825)	–	0.938 (0.902-0.969)	<0.05	0.820 (0.768-0.876)	0.259	0.954 (0.923-0.979)	<0.05
Sensitivity (95% CI)	0.736 (0.625-0.833)	–	0.862 (0.724-0.966)	0.270	0.727 (0.591-0.864)	1.000	0.833 (0.667-1.000)	0.581
Specificity (95% CI)	0.787 (0.713-0.861)	–	0.952 (0.915-0.982)	<0.05	0.847 (0.793-0.907)	0.264	0.966 (0.938-0.989)	<0.05
Positive Predictive Value (PPV) (95% CI)	0.671 (0.591-0.759)	–	0.758 (0.632-0.893)	0.494	0.583 (0.490-0.696)	0.384	0.714 (0.560-0.889)	0.908
Negative Predictive Value (NPV) (95% CI)	0.835 (0.780-0.891)	–	0.975 (0.951-0.994)	<0.05	0.915 (0.876-0.954)	0.086	0.983 (0.965-1.000)	<0.05

Note: CI – confidence interval. Table 1 is compiled from performance data of deep learning models for detecting parenchymal organ injuries (spleen, liver, kidneys) using computed tomography in patients with blunt abdominal trauma. The models were trained on 1,302 scans (87%) and tested on 194 scans (13%). Metrics were assessed using AUROC, accuracy, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values

Source: compiled by the author based on C.-T. Cheng *et al.* [19]

Table 1 shows that deep learning models can effectively identify parenchymal organ damage on CT scans. The combined model, which integrates information from all organs, achieved the highest accuracy (0.954) and specificity (0.966). Individual models also performed well: for example, the liver damage detection model achieved the highest AUROC (0.945), while the spleen model performed less well, with a sensitivity of 0.736 and an accuracy of 0.768. The high accuracy and specificity of the combined model indicate the significant potential of automated image analysis for rapid detection of pathologies. K.A. Attallah *et al.* [20] showed that the HCC-Check biomarker index demonstrated high diagnostic efficacy for the early detection of hepatocellular carcinoma in patients with different stages of liver fibrosis. When differentiating cirrhosis from carcinoma, the AUC was 0.95, sensitivity was 90.7%, and specificity was 83.9%; to distinguish all stages of fibrosis from carcinoma, the AUC reached 0.97. The index remained effective for tumours smaller than 5 cm (AUC 0.92, sensitivity 89.8%), confirming its suitability for early diagnosis and non-invasive

screening of hepatocellular carcinoma. Therefore, the HCC-Check index is a promising tool for the non-invasive diagnosis of HCC. A retrospective study by M.T. Winkelman *et al.* [21] compared the diagnostic effectiveness of dual-energy CT with functional reconstructions. Iodine maps demonstrated an AUC of 1.0 and 100% sensitivity, exceeding the threshold of 0.95. Virtual images without contrast demonstrated an AUC of 0.93 and a sensitivity of 90%. Standard linear-blended images demonstrated an AUC of 0.64 and a sensitivity of 76.7%. In a systematic review of deep learning models for the diagnosis of abdominal pathologies, M. Bellal *et al.* [22] highlighted the balance between accuracy and completeness. The use of the Ensemble-GAN generative adversarial network for semantic organ segmentation achieved F1 scores of 0.93 for the spleen, 0.96 for the liver, 0.90 for the left kidney, and 0.94 for the right kidney, while Bayesian ensemble learning improved segmentation completeness for rare pathological structures. Thus, ensemble approaches improve segmentation reliability under data imbalance. A.A.A. El-Aziz *et al.* [23] studied the

effectiveness of EfficientNet-B3 for multiclass classification of histopathological bladder images and reported balanced performance: Recall 96.85%, Precision 97.95%, F1 97.36%, and accuracy 99.03%. Comparative analysis showed that performance depended on the optimiser: the RMSprop version achieved Recall 97.47% and Precision 96.99%, while the Adam version achieved Precision 97.95% and Recall 96.85%. This indicates differences among optimisers in balancing completeness and accuracy, which is important for model tuning in clinical applications.

G. Quero *et al.* [24] showed that computer vision methods in colorectal cancer surgery provide high performance in recognising surgical phases (Recall 89-89.4%, Precision 90-96%) and in assessing skill quality (sensitivity 94.1%, specificity 96.5%), confirming their ability to detect critical events and support surgeon training. P. Furtado [25] evaluated DeepLabV3 post-processing methods on MRI images using semantic invariants and showed improved segmentation accuracy. Incorporating anatomical constraints, class reassignment, and smoothing increased IoU to 0.88-0.90 (instead of 0.84-0.87) and Dice to 0.936-0.95 (instead of 0.91-0.93), reflecting a substantial effect of semantic constraints on results. Thus, semantic invariants are effective for improving automated segmentation accuracy. A study by E. Chukwujindu *et al.* [26] on the impact of object characteristics on SAM2 accuracy showed improved performance after fine-tuning on medical data: IoU increased from 0.690 to 0.827 and Dice from 0.7771 to 0.8916, with the largest improvements observed for the pancreas (IoU +65.2%, Dice +48.8%). N. Sharma *et al.* [27] conducted a systematic comparison of 25 encoder-decoder combinations for gastrointestinal organ segmentation on MRI and identified ResNet50+DeepLabV3+ as the most effective architecture (Dice 0.9082, IoU 0.8796). Thus, this architecture may be considered an optimal solution for high-accuracy segmentation in clinical practice. A comparative analysis of deep learning applications across different types of medical images reveals differences in diagnostic performance attributable to the specifics of the input data. The study by C.-T. Cheng *et al.* [19] on detecting parenchymal organ injuries on CT showed that the kidney trauma model achieved an AUC of 0.956 and specificity of 98.9%, but sensitivity was only 83.3%, below the critical 95% threshold for mass screening. This contrasts with A.A.A. El-Aziz *et al.* [23], where EfficientNet-B3 for histopathological bladder images achieved Recall 96.85%, Precision 97.95%, and overall accuracy 99.03%, which is 13.55-15.73 percentage points higher than CT-based sensitivity. The comparison highlights that histopathological images yield more predictable metrics than CT data, where anatomical variability of injuries complicates detection. A comparative analysis of automated segmentation

accuracy reveals a gradient of complexity with respect to object characteristics. P. Furtado's [25] study for normal parenchymal organs on MRI achieved IoU 0.88-0.90 and Dice 0.936-0.95. C. Yi *et al.* [28] for malignant lung lesions reported Dice of 78.52%, which is 15.1-16.5 percentage points lower than for normal organs. E. Chukwujindu *et al.* [26] for complex structures reported Dice of 0.838 for the pancreas after fine-tuning, which is 5.3 percentage points higher than the gross tumour volume (GTV) for lung tumours, but 9.8-11.2 percentage points lower than for normal organs. The comparison shows a pronounced gradient: the difference between the highest (normal organs, 0.95) and the lowest (lung tumour GTV, 0.7852) is 16.5 percentage points, with malignant lesions showing the lowest accuracy across all anatomical zones and imaging modalities. The overall body of evidence indicates that deep learning models can provide high accuracy in detecting a wide range of abdominal pathologies; however, effectiveness varies depending on the clinical task. Architectures demonstrating the best results meet the requirements of early diagnosis. At the same time, sensitivity and robustness limitations indicate the need for further adaptation to heterogeneous clinical conditions.

Automation and standardisation of diagnosing acute abdominal conditions. Assessment of modern AI applications in diagnosing acute abdominal conditions shows their effectiveness in accelerating image interpretation and optimising clinical processes. In a review of AI applications for appendicitis, pneumoperitoneum, cholecystitis, and bowel obstruction, J. Yao *et al.* [29] highlighted the potential to speed up diagnosis. The main bottleneck is the interval between image acquisition and the first report, which accounts for 32% of the CT workflow, while the workflow itself represents 29% of the patient's average time in the emergency department. Therefore, implementing computer vision systems may have a cascade effect on the diagnostic process. B. Al Qassabi *et al.* [30] evaluated the impact of standardised organisational measures – procedure optimisation, triage, and automated systems – and showed improved radiology operational efficiency: the proportion of studies completed within defined timeframes increased from 88% to 95%, with a monthly productivity gain of 0.6% ($R^2 = 0.88$). This indicates the effectiveness of structured workflow changes with automation. E.R. Ranschaert *et al.* [31] reported that AI-based optimisation includes image analysis and automated prioritisation management, including reassignment of urgent studies and automatic generation of MRI protocols, reducing time to a preliminary report. D. Veiga-Canuto *et al.* [32] compared inter-individual variability of manual segmentation of neuroblastic tumours with automated segmentation based on the self-configuring medical segmentation

system nnU-Net and demonstrated the possibility of reducing time without loss of accuracy. The median Dice coefficient for manual segmentation was 0.969, and for automated segmentation 0.965. Analysis time decreased from 56 minutes to 4.08 minutes, corresponding to a 92.8% reduction.

L. Abel *et al.* [33] studied the reproducibility of segmenting 34 abdominal anatomical structures using TotalSegmentator and demonstrated stability of automated measurements in multiphase CT: for 29 of 34 structures, volume deviation was less than 5%; the overall absolute deviation was 6.50%, lower than nnU-Net (10.03%) and inter-reader variability. For the liver, deviation was 4.10% compared with 7.78% among radiologists ($p = 0.036$). Consensus comparison of manual and automated neuroblastoma segmentation with nnU-Net showed minimal Dice difference, indicating AI's ability to standardise tumour volumes [32]. The difference in Dice coefficients was 0.004, reflecting the capacity of AI to standardise tumour volumes without dependence on individual reader experience. Y.-J. Park *et al.* [34] developed a cascaded-structure model for detecting intra-abdominal haemorrhage on CT, achieving diagnostic standardisation and reduced human variability: IoU assessed spatial overlap, sensitivity was 93.22%, and specificity was 99.60% (increasing from 86.84% due to cascade logic). M. Saban *et al.* [35] conducted a pilot study of integrating the ESR iGuide decision-support system and showed acceptability among specialists: mean agreement with recommendations was 4.17 ± 0.65 , and in 75% of cases all experts totally agreed with the proposed procedure. In general, cascaded algorithms and integrated decision-support systems can improve accuracy, standardise diagnosis, and reduce variability in clinical decision-making for intra-abdominal haemorrhage.

In a systematic review of machine learning for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer, I. Večurková *et al.* [36] noted the presence of certified solutions ready for implementation. For example, qCT-Liver & Pancreas (Qure.ai) has European certification under Medical Device Regulation 2017/745 and automatically analyses contrast-enhanced CT scans with an AUC of 0.84-0.97. Other commercial systems, such as AI Metrics, deep learning (DL Precise), and Quantib Prostate, provide automated segmentation and lesion tracking, reduce reading time (e.g., from 103 to 81 seconds, -21%), and reduce inter-reader variability by 63% [36, 37]. Thus, certified and commercially available computer vision systems have the potential to improve speed, accuracy, and standardisation in the diagnosis of abdominal organ pathology in clinical practice. A comparative analysis of the impact of automation on operational efficiency reveals differences between organisational measures and technological solutions. J. Yao *et al.* [29]

reported that the interval between acquiring a CT image and producing a report accounts for 32% of the entire CT cycle, and the cycle itself accounts for 29% of the patient's time in the emergency department. B. Al Qassabi *et al.* [30] found that structured organisational measures without AI diagnostics increased the proportion of on-time examinations from 88% to 95% over nine months (monthly increase 0.6%, $R^2 = 0.88$). This contrasts with D. Veiga-Canuto *et al.* [32], where nnU-Net automated segmentation reduced analysis time from 56 minutes to 4.08 minutes (92.8% reduction) while maintaining Dice 0.965 versus 0.969 for manual segmentation. The comparison shows that organisational measures provide a gradual increase of 7 percentage points over nine months, whereas technological automation achieves a reduction of over 90% in time while preserving accuracy. A comparative analysis of the reproducibility of automated segmentation methods demonstrates the advantages of standardisation. L. Abel *et al.* [33] showed that TotalSegmentator for 34 anatomical structures achieved an overall volume deviation of 6.50%, lower than nnU-Net (10.03%) and inter-reader variability (4.10% vs 7.78% for the liver, $p = 0.036$). D. Veiga-Canuto *et al.* [32] found a Dice difference of only 0.004 between automated (0.965) and manual (0.969) neuroblastoma segmentation. Y.-J. Park *et al.* [34] showed that a cascaded model increased haemorrhage detection specificity from 86.84% to 99.60% (increase of 12.76 percentage points). The comparison indicates that automated systems provide standardisation at the level of inter-reader agreement, and cascaded approaches further reduce false positives by 12.76 percentage points. Analysis indicates that automated computer vision systems can reduce the time required to produce diagnostic reports while ensuring accuracy and reproducibility. Automation of segmentation, prioritisation, and protocol generation demonstrates AI's capacity to reduce subjective human-factor influence. Certified and commercially available solutions indicate readiness for wider implementation.

Challenges of implementing AI in abdominal diagnostics. The implementation of computer vision systems in diagnosing abdominal organs is constrained by technological, legal, and ethical factors, including a shortage of high-quality data for model training. In a retrospective study on automated diagnosis of early gastric cancer, J.-B. Park *et al.* [38] found that expanding the training set to 37,080 images using AutoAugment and cut-and-paste increased model accuracy from 0.7500 to 0.8417 (+9.1%), and adding test-time augmentation (TTA) increased it to 0.9000 (+5.8%). Thus, data augmentation affected the model's sensitivity to the early stages of oncological processes. To illustrate the impact of data augmentation methods, Table 2 presents gastric cancer classification results depending on the methods applied.

Table 2. Gastric cancer classification results depending on data augmentation methods

Metric	Original	AutoAugment	Cut and Paste
Dataset A			
Precision	0.7658	0.7936	0.8320
Sensitivity	0.7655	0.7929	0.8312
FPR	0.2113	0.1780	0.1737
F1-score	0.7656	0.7933	0.8316
Accuracy	0.7649	0.7921	0.8317
Dataset B			
Precision	0.7747	0.8114	0.8715
Sensitivity	0.7500	0.7833	0.8417
FPR	0.3077	0.2821	0.2338
F1-score	0.7622	0.7971	0.8563
Accuracy	0.7500	0.7833	0.8417

Note: Original – refers to the baseline dataset without augmentation, AutoAugment – refers to automated transformations, Cut and Paste – refers to an image insertion method for expanding the dataset. Indicators include precision, sensitivity, FPR, F1-score, and overall classification Accuracy

Source: compiled by the author based on J.-B. Park *et al.* [38]

H. Du *et al.* [39] conducted a systematic analysis of early gastric cancer diagnostic models based on biomarkers and emphasised the need for metrics that are robust to imbalance; WeightedEnsemble and CatBoost achieved Precision-Recall AUCs of 0.92 and 0.91, respectively. In work on generating synthetic images using StyleGAN and SPADE GAN, Y. Skandarani *et al.* [40] reported high visual realism (Fréchet Inception Distance (FID) 1.09; human recognition accuracy 60%); however, a U-Net trained on synthetic data achieved a Dice Score of 87%, which is 2% lower than a model trained on real images. Insufficient model generalisability is further supported by S.S. Dhesi *et al.* [41], who conducted a retrospective validation of a multilayer perceptron (MLP) for predicting abdominal aortic aneurysm growth: the internal mean absolute error (MAE) was 1.35 mm/year, while the external MAE was 1.8 mm/year; Random Forest, XGBoost (Extreme Gradient Boosting), and support vector machine (SVM) achieved external accuracy of 1.9-1.97 mm/year. This indicates the sensitivity of some models to inter-centre variation. In addressing domain variability in abdominal organ segmentation, Y. Shi *et al.* [42] showed that domain randomisation in nnU-Net improves generalisability: DSC on independent data was 0.88, exceeding TotalSegmentator (0.79) and MRSegmentator (0.76) by 11.4% and 15.8%, respectively ($p < 0.001$). A. Kirpalani *et al.* [43] performed external validation of a spleen injury detection model combining a 2D multi-axis visual transformer (MaxVit), a 2.5D convolution-attention network (CoatNet), and long short-term memory (LSTM) on 1,216 scans from another region, obtaining AUC 0.931 for binary classification and 0.950 for severe injuries, with accuracy 0.849. This indicates that domain randomisation and multi-component architectures increase model generalisability. Legal and ethical considerations in the implementation of AI in abdominal imaging include regulatory certification and model transparency. In a

review of US Food and Drug Administration (FDA)-approved products, P. Ajmera *et al.* [44] highlighted the role of certification in minimising legal risks and ensuring patient safety. At the same time, the opacity of large models that operate as “black boxes” creates risks of systemic bias and limits decision auditing. A publication by the European Data Protection Supervisor [45] indicates that implementing explainable AI ensures accountability, transparency, and the auditability of diagnostic conclusions. Therefore, regulatory certification and the adoption of explainable AI are key measures for ensuring safety, transparency, and ethical responsibility in the application of AI in abdominal imaging.

A comparative analysis of methods for addressing training data scarcity reveals differences among augmentation strategies, architectural adaptation, and synthetic data generation. J.-B. Park *et al.* [38] showed that expanding the endoscopic image dataset for early gastric cancer from 4,120 to 37,080 via cut-and-paste increased accuracy from 0.7500 to 0.8417 (+9.1%), and with TTA to 0.9000 (overall gain 15%). H. Zhu *et al.* [46], for extremely imbalanced classes (No.4sa metastasis frequency 2.4%), used multitask learning (LMML-net) to increase overall AUC from 0.802 to 0.821 (+1.9 percentage points), but for the rare station from 0.789 to 0.928 (+17.6%), exceeding the overall gain from augmentation. The comparison indicates that augmentation yields a 15% increase, multitask learning yields 17.6% for imbalanced classes, whereas synthetic generation shows a 2 percentage-point shortfall. A comparative analysis of generalisability under external validation reveals differences among strategies. S.S. Dhesi *et al.* [41] showed that an MLP for aortic aneurysm lost 33.3% accuracy (MAE increased from 1.35 to 1.8 mm/year), while Random Forest, XGBoost, and SVM lost 26-32%. Y. Shi *et al.* [42] found that nnU-Net with domain randomisation achieved DSC 0.88, outperforming TotalSegmentator (0.79) by 11.4% and MRSegmentator

(0.76) by 15.8% ($p < 0.001$). A. Kirpalani *et al.* [43] showed that a multi-component architecture (2D Max-Vit+2.5D CoatNet+LSTM) maintained AUC 0.931 without specialised adaptation. The comparison indicates: traditional ML models lose 26-33% accuracy, domain randomisation increases DSC by 11.4-15.8 percentage points, and multi-component architectures maintain stability without adaptation. In summary, the cited studies show that implementing computer vision in abdominal organ diagnostics requires addressing technological, methodological, and regulatory challenges. Augmentation methods, multitask architectures, and domain adaptation increase model reliability even under limited or imbalanced data. Robustness and legal acceptability are achievable under certification and the adoption of explainability principles.

Evolution of computer vision systems in abdominal diagnostics. The development of computer vision systems for abdominal diagnostics focuses on creating multimodal platforms that integrate imaging, laboratory, and clinical data to improve early diagnostic accuracy and predict disease course. M.F. Keicher [47] substantiated the need for integrating multimodal data for holistic clinical decision support. Practical application has been demonstrated by the ENDOANGEL-MM system developed by H. Du *et al.* [48], which integrates endoscopic images, reported prospective video tests yielding accuracy of 93.55% versus 70.97% for the best unimodal model and 90.00% versus 76.17% for average-performing endoscopists; among non-experts, accuracy increased from 70.75% to 85.75%. K. Cui *et al.* [49] developed the multimodal ResNet34-Clinical model for early diagnosis of necrotising enterocolitis in 408 neonates, achieving an accuracy of 0.942 and an AUC of 0.92, outperforming unimodal and traditional ML models; external validation yielded an AUC of 0.83, comparable to that of physicians (0.82). Thus, multimodal data integration substantially increases diagnostic accuracy and decision consistency, outperforming unimodal models and average expert performance, and demonstrates potential to improve clinical diagnosis of complex abdominal pathologies. Predictive models forecast recurrence, disease course, or treatment response. C. Prieto-De-La-Lastra *et al.* [50] developed a model to predict recurrence after colorectal cancer resection in a cohort of 278 patients (33.1% recurrence), combining clinicopathological data and radiomic features, achieving a C-index of 0.678 and a mean dynamic AUC of 0.691; the combined risk variable was the strongest predictor (hazard ratio (HR) 11.74, $p = 0.017$). D. Padhi *et al.* [51], in a study of a deep learning-based survival model for gastric cancer in 1,350 cases, reported a C-index of 0.923 and AUROC 0.93, and in an external cohort (388 patients), 0.936 and 0.94, demonstrating stability of key metrics across centres. Thus, deep learning-based predictive models enable reliable estimation of recurrence risk and disease

prognosis, showing high portability between cohorts and potential for personalised treatment planning. Dynamic treatment optimisation was demonstrated by H. Li *et al.* [52] in predicting the causative pathogen of pyogenic liver abscess. Of 201 cases, 66.7% were caused by *Klebsiella pneumoniae*. A Gradient Boosting Machine model using multimodal clinical data and seven key variables achieved an AUC of 0.848, enabling antibiotic therapy to begin before culture results. Implementation of such systems is limited by the absence of standardised validation rules. In a systematic review of AI randomised controlled trials, R. Shahzad *et al.* [53] found that of 43 items in the consensus reporting standards for clinical trials (CONSORT-AI), the median reported was 30 (~70%), and descriptions of the algorithm and training data were missing in 36 of 42 studies. V. Vadlapudi & D.S.V.G.K. Kaladhar [54] emphasise that high detection performance does not compensate for the absence of external validation and failure to meet reporting standards. Adoption of CONSORT-AI and SPIRIT-AI guidance for interventional trials is a critical condition for clinical translation of computer vision systems. Therefore, the effectiveness of AI models in dynamic prediction and treatment optimisation depends not only on high accuracy but also on adherence to validation standards and transparent reporting, which are critical for clinical deployment.

Comparative analysis of multimodal systems demonstrates differences between data-integration strategies. H. Du *et al.* [48] showed that ENDOANGEL-MM, combining white-light and low-magnification endoscopic images, achieved 93.55% accuracy, which is 22.58 percentage points higher than the unimodal model (70.97%, $p < 0.001$) and 17.38 percentage points higher than endoscopists (76.17%, $p = 0.002$). Among non-experts, accuracy increased from 70.75% to 85.75% (+21%). K. Cui *et al.* [49] showed that integrating ResNet34 with biomarkers (C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6) achieved accuracy 0.942 and AUC 0.92, outperforming ML algorithms by 12.26 percentage points and unimodal ResNet34 by 2.21 percentage points; external validation (AUC 0.83) was equivalent to physicians (0.82). The comparison indicates that the multimodality gain in endoscopy (22.58 percentage points) is almost twice the gain in paediatric diagnosis (12.26 percentage points versus ML; 2.21 percentage points versus unimodal DL), indicating a gradient of informational complementarity. Comparative analysis of predictive models demonstrates a trade-off between discrimination and interpretability. D. Padhi *et al.* [51] reported that a purely imaging-based model achieved a C-index of 0.923 and an AUROC of 0.93, 24.5 percentage points higher than the combined approach; however, external validation reduced accuracy from 0.911 to 0.855 (a decrease of 5.6 percentage points). H. Li *et al.* [52] achieved AUC 0.848 using multimodal clinical data. The comparison indicates that purely imaging

approaches achieve the highest discrimination (C-index 0.923-0.936), multimodal clinical models achieve intermediate performance (AUC 0.848), and radiomic-clinical combinations have the lowest absolute values (C-index 0.678) but the strongest risk predictors (HR 11.74). Computer vision systems for abdominal diagnostics are shifting from unimodal solutions to multimodal platforms that provide a more comprehensive representation of the patient. Multimodal and predictive models increase diagnostic accuracy and consistency and enable treatment optimisation by assessing risk and transferring across cohorts. At the same time, successful deployment critically depends on adherence to validation standards, transparent reporting, and regulatory requirements.

CONCLUSIONS

This review study systematised and analysed scientific evidence on the use of deep learning and computer vision technologies for early diagnosis of abdominal organ pathologies. The analysis showed that deep learning architectures demonstrate high diagnostic accuracy in detecting a wide range of abdominal pathologies. DenseNet-201 and EfficientNetV2M achieved accuracy up to 99.4% in colorectal polyp classification, and CNN systems achieved results comparable to experts in endoscopic diagnosis (RDOR 1.03). Multimodal approaches, including HFCNN for PET-CT liver analysis and ENDOANGEL-MM for endoscopy, outperformed unimodal solutions, increasing accuracy by 21% compared with non-experts. In critical diagnosis, parenchymal organ trauma detection models showed variability in performance by organ (AUROC 0.841-0.945), and the combined model achieved accuracy 0.954 and specificity 0.966. Automated segmentation using nnU-Net reduced analysis time by 92.8% (from 56 minutes to 4.08 minutes) while maintaining a Dice Score of 0.965 versus 0.969 for manual segmentation. TotalSegmentator provided standardised measurements with a

volume deviation of 6.50%, lower than the inter-reader variability; for the liver, the deviation was 4.10% versus 7.78% for manual assessment ($p = 0.036$). Implementing prioritisation systems and automated protocol generation reduced the time to reporting, which accounts for 32% of the CT workflow cycle. At the same time, substantial deployment barriers were identified. The shortage of representative data is mitigated by augmentation and multitask learning, which increases accuracy by 15-17.6% for rare pathologies. The generalisability problem is addressed through domain randomisation, which increases DSC by up to 15.8% on independent data. Legal and ethical challenges require regulatory certification and the adoption of Explainable AI to ensure transparency and accountability. The findings confirm that effective integration of AI into abdominal diagnostics is possible provided that technological improvements, methodological rigour, and compliance with regulatory standards are combined. For practical application, the implementation of multimodal platforms, automated segmentation systems, and XAI tools is recommended. Critical needs include creating international data repositories, standardising validation protocols in line with CONSORT-AI/SPIRIT-AI, and developing certification mechanisms. Promising areas include the development of federated learning to preserve data confidentiality, the creation of predictive models for assessing the risk of recurrence, research into the effectiveness of multimodal integration of clinical and radiological features, and the evaluation of the impact of AI systems on clinical outcomes through prospective randomised studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

FUNDING

None.

CONFLICT OF INTEREST

None.

REFERENCES

- [1] Protas YO, Makarenko OV. Epidemiology of gastric cancer in Ukraine from 2014-2022: Rate, sex and age. *Intermedical J.* 2025;1:121-4. DOI: [10.32782/2786-7684/2025-1-21](https://doi.org/10.32782/2786-7684/2025-1-21)
- [2] Skyba VV, Rybalchenko VF, Ivanko OV, Yasin AD. Modern imaging technologies in the diagnosis of primary intra-abdominal complications in patients. *Ukr Med J.* 2021;2(142):92-6. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.142.205391](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.142.205391)
- [3] Stephe S, Kumar SB, Thirumalraj A, Dzhyvak V. Transformer based attention guided network for segmentation and hybrid network for classification of liver tumor from CT scan images. *East Ukr Med J.* 2024;12(3):692-710. DOI: [10.21272/eumj.2024;12\(3\):692-710](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):692-710)
- [4] Bulusu G, Vidyasagar KECh, Mudigonda M, Saikia MJ. Cancer detection using artificial intelligence: A paradigm in early diagnosis. *Arch Comput Methods Eng.* 2025;32:2365-403. DOI: [10.1007/s11831-024-10209-0](https://doi.org/10.1007/s11831-024-10209-0)
- [5] Xiao X, Zhang J, Shao Y, Liu J, Shi K, He C, et al. Deep learning-based medical ultrasound image and video segmentation methods: Overview, frontiers, and challenges. *Sensors.* 2025;25(8):2361. DOI: [10.3390/s25082361](https://doi.org/10.3390/s25082361)
- [6] de Queiroz EG, Moura K, Resende ÍNS, Cavalcante JL, Lira TF, Sousa GA. Computer vision algorithms to differentiate appendicitis from non-specific abdominal pain in the emergency department: a narrative literature review. *Int Health Sci Rev.* 2025;1(4):164-7. DOI: [10.70164/ihsr.V1i4.71](https://doi.org/10.70164/ihsr.V1i4.71)

- [7] Ghodke V, Musrif P, Shaikh R, Gavhane S. Enhancing radiology diagnosis through convolutional neural networks for computer vision in healthcare. *Nanotechnol Perceptions*. 2024;20(11):581–92. DOI: [10.62441/nano-ntp.v20iS11.2009](https://doi.org/10.62441/nano-ntp.v20iS11.2009)
- [8] Hu P, Li J, Wang Y, Kong D. Deep learning in abdominal organ segmentation: A review. *Int Oncol*. 2025;1(4):277–89. DOI: [10.1016/j.intonc.2025.06.007](https://doi.org/10.1016/j.intonc.2025.06.007)
- [9] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: [10.1136/bmj.N71](https://doi.org/10.1136/bmj.N71)
- [10] Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z. 9.2.8 Assessment of methodological quality. In: *JBIM manual for evidence synthesis*. North Adelaide: JBI; 2024. P. 378–81. DOI: [10.46658/JBIMES-24-01](https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-01)
- [11] Cuevas-Rodriguez EO, Galvan-Tejada CE, Maeda-Gutiérrez V, Moreno-Chávez G, Galván-Tejada JI, Gamboa-Rosales H, et al. Comparative study of convolutional neural network architectures for gastrointestinal lesions classification. *PeerJ*. 2023;11:e14806. DOI: [10.7717/peerj.14806](https://doi.org/10.7717/peerj.14806)
- [12] Fanijo S. AI4CRC: A deep learning approach towards preventing colorectal cancer. *J Fut Artif Intell Tech*. 2024;1(2):143–59. DOI: [10.62411/faith.2024-28](https://doi.org/10.62411/faith.2024-28)
- [13] Mir FI, Raj G, Lata K, Verma AS. Deep data analysis for liver cancer prediction using machine learning approaches. In: *2024 1st international conference on advances in computing, communication and networking*. Greater Noida: IEEE; 2024. P. 864–70. DOI: [10.1109/icac2n63387.2024.10895272](https://doi.org/10.1109/icac2n63387.2024.10895272)
- [14] Xu Y, Ding W, Wang Y, Tan Y, Xi C, Ye N, et al. Comparison of diagnostic performance between convolutional neural networks and human endoscopists for diagnosis of colorectal polyp: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246892. DOI: [10.1371/journal.pone.0246892](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246892)
- [15] Harringa JB, Bracken RL, Markhardt BK, Ziemlewicz TJ, Lubner M, Chiu A, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography and ultrasound for the diagnosis of female pelvic pathology. *Emerg Radiol*. 2021;28(4):789–96. DOI: [10.1007/s10140-021-01923-4](https://doi.org/10.1007/s10140-021-01923-4)
- [16] Tavakolian N, Nazemi A, Suen CY. Review of the AI-based analysis of abdominal organs from routine CT scans. *Appl Sci*. 2025;15(5):2516. DOI: [10.3390/app15052516](https://doi.org/10.3390/app15052516)
- [17] Alhammami QS. Assessment of the diagnostic accuracy of CT as compared to MRI in detecting metastases in patients with colorectal cancer. *Cureus*. 2024;16(8):e66125. DOI: [10.7759/cureus.66125](https://doi.org/10.7759/cureus.66125)
- [18] Liu J, Xiao H, Fan J, Hu W, Yang Y, Dong P, et al. An overview of artificial intelligence in medical physics and radiation oncology. *J Nat Cancer Center*. 2023;3(3):211–21. DOI: [10.1016/j.jncc.2023.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jncc.2023.08.002)
- [19] Cheng CT, Lin HH, Hsu CP, Chen HW, Huang JF, Hsieh CH, et al. Deep learning for automated detection and localization of traumatic abdominal solid organ injuries on CT scans. *J Imag Inform Med*. 2024;37(3):1113–23. DOI: [10.1007/s10278-024-01038-5](https://doi.org/10.1007/s10278-024-01038-5)
- [20] Attallah KA, Albannan MS, Farid K, Rizk SM, Fathy N. HCC-check: A novel diagnostic tool for early detection of hepatocellular carcinoma based on cytokeratin-1 and epithelial membrane antigen: A cross-sectional study. *Technol Cancer Res Treat*. 2024;23. DOI: [10.1177/15330338241234790](https://doi.org/10.1177/15330338241234790)
- [21] Winkelmann MT, Hagen F, Artzner K, Bongers MN, Artzner C. Dual-energy CT for accurate discrimination of intraperitoneal hematoma and intestinal structures. *Diagnostics*. 2022;12(10):2542. DOI: [10.3390/diagnostics12102542](https://doi.org/10.3390/diagnostics12102542)
- [22] Bellal M, El Fkihi S, Cengiz K, Ivkovic N. A comprehensive survey on deep learning in abdominal imaging: Datasets, techniques, and performance metrics. *IEEE Access*. 2025;13:79894–914. DOI: [10.1109/access.2025.3566627](https://doi.org/10.1109/access.2025.3566627)
- [23] El-Aziz AAA, Mahmood MA, El-Ghany SA. EfficientNet-B3-Based automated deep learning framework for multiclass endoscopic bladder tissue classification. *Diagnostics*. 2025;15(19):2515. DOI: [10.3390/diagnostics15192515](https://doi.org/10.3390/diagnostics15192515)
- [24] Quero G, Mascagni P, Kolbinger FR, Fiorillo C, De Sio D, Longo F, et al. Artificial intelligence in colorectal cancer surgery: Present and future perspectives. *Cancers*. 2022;14(15):3803. DOI: [10.3390/cancers14153803](https://doi.org/10.3390/cancers14153803)
- [25] Furtado P. Improving deep segmentation of abdominal organs MRI by post-processing. *BioMedInformatics*. 2021;1(3):88–105. DOI: [10.3390/biomedinformatics1030007](https://doi.org/10.3390/biomedinformatics1030007)
- [26] Chukwujindu E, Faiz K, De Sequeira A, Chidom S, Faiz H. Improving medical image segmentation with SAM2: Analyzing the impact of object characteristics and finetuning on multi-planar datasets. *Eur J Radiol Artif Intell*. 2025;3:100034. DOI: [10.1016/j.ejrai.2025.100034](https://doi.org/10.1016/j.ejrai.2025.100034)
- [27] Sharma N, Gupta S, Elkamchouchi DH, Bharany S. Encoder-decoder variant analysis for semantic segmentation of gastrointestinal tract using UW-madison dataset. *Bioengineering*. 2025;12(3):309. DOI: [10.3390/bioengineering12030309](https://doi.org/10.3390/bioengineering12030309)
- [28] Yi C, Jiang S, Xiong L, Yang J, Shi H, Xiong Q, et al. D-S-Net: An efficient dual-stage strategy for high-precision segmentation of gross tumor volumes in lung cancer CT images. *BMC Cancer*. 2025;25(1):1387. DOI: [10.1186/s12885-025-14615-w](https://doi.org/10.1186/s12885-025-14615-w)

- [29] Yao J, Chu LC, Patlas M. Applications of artificial intelligence in acute abdominal imaging. *Can Assoc Radiol J*. 2024;75(4):761–70. DOI: [10.1177/08465371241250197](https://doi.org/10.1177/08465371241250197)
- [30] Al Qassabi B, AlSukaiti R, Alajmi S, Omar AS, Ibrahim R, Banibakr AA, et al. Improving turnaround times and operational efficiency in radiology services: Quality improvement study in Oman. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2025;26(5):1709–18. DOI: [10.31557/apjcp.2025.26.5.1709](https://doi.org/10.31557/apjcp.2025.26.5.1709)
- [31] Ranschaert ER, Topff L, Pinykh O. Optimization of radiology workflow with artificial intelligence. *Radiol Clin North Am*. 2021;59(6):955–66. DOI: [10.1016/j.rcl.2021.06.006](https://doi.org/10.1016/j.rcl.2021.06.006)
- [32] Veiga-Canuto D, Cerdà-Alberich L, Sangüesa Nebot C, Martínez de las Heras B, Pötschger U, Gabelloni M, et al. Comparative multicentric evaluation of inter-observer variability in manual and automatic segmentation of neuroblastic tumors in magnetic resonance images. *Cancers*. 2022;14(15):3648. DOI: [10.3390/cancers14153648](https://doi.org/10.3390/cancers14153648)
- [33] Abel L, Wasserthal J, Meyer MT, Vossenhric J, Yang S, Donners R, et al. Intra-individual reproducibility of automated abdominal organ segmentation – performance of totalsegmentator compared to human readers and an independent nnU-Net model. *J Imag Inform Med*. 2025;38(3):1617–27. DOI: [10.1007/s10278-024-01265-w](https://doi.org/10.1007/s10278-024-01265-w)
- [34] Park YJ, Cho HS, Kim MN. AI model for detection of abdominal hemorrhage lesions in abdominal CT images. *Bioengineering*. 2023;10(4):502. DOI: [10.3390/bioengineering10040502](https://doi.org/10.3390/bioengineering10040502)
- [35] Saban M, Sosna J, Singer C, Vaknin S, Myers V, Shaham D, et al. Clinical decision support system recommendations: how often do radiologists and clinicians accept them? *Eur Radiol*. 2022;32(2):4218–24. DOI: [10.1007/s00330-021-08479-4](https://doi.org/10.1007/s00330-021-08479-4)
- [36] Večurková I, Roškovičová V, Kačuchová J. Challenges in the clinical application of machine learning for pancreatic cancer. *Bratisl Med J*. 2025;126:2437–50. DOI: [10.1007/s44411-025-00312-4](https://doi.org/10.1007/s44411-025-00312-4)
- [37] Mervak BM, Fried JG, Neshewat J, Wasnik AP. Practical applications of artificial intelligence in body imaging. *Abdom Radiol*. 2026;51:458–66. DOI: [10.1007/s00261-025-05088-3](https://doi.org/10.1007/s00261-025-05088-3)
- [38] Park JB, Lee HS, Cho HC. Investigating effective data augmentation techniques for accurate gastric classification in the development of a deep learning-based computer-aided diagnosis system. *Appl Sci*. 2023;13(22):12325. DOI: [10.3390/app132212325](https://doi.org/10.3390/app132212325)
- [39] Du H, Yang Q, Ge A, Zhao C, Ma Y, Wang S. Explainable machine learning models for early gastric cancer diagnosis. *Sci Rep*. 2024;14:17457. DOI: [10.1038/s41598-024-67892-Z](https://doi.org/10.1038/s41598-024-67892-Z)
- [40] Skandarani Y, Jodoin PM, Lalande A. GANs for medical image synthesis: An empirical study. *J Imaging*. 2023;9(3):69. DOI: [10.3390/jimaging9030069](https://doi.org/10.3390/jimaging9030069)
- [41] Dhesi SS, Adusumilli P, Ravikumar N, Waduud MA, Frood R, Frangi AF, et al. Development and external validation of [18F] FDG PET-CT-derived radiomic models for prediction of abdominal aortic aneurysm growth rate. *Algorithms*. 2025;18(2):86. DOI: [10.3390/a18020086](https://doi.org/10.3390/a18020086)
- [42] Shi Y, Wang L, Qureshi TA, Deng Z, Xie Y, Li D. Deep learning with domain randomization in image and feature spaces for abdominal multiorgan segmentation on CT and MRI scans. *Radiol Artif Intell*. 2025;7(4):e240586. DOI: [10.1148/ryai.240586](https://doi.org/10.1148/ryai.240586)
- [43] Kirpalani A, Viel T, Hu Z, Lin HM, Hermans S, Gomez D, et al. External validation of an RSNA 2023 abdominal trauma ai challenge high performing machine learning model in the detection and grading of splenic injuries on CT. *Abdom Radiol*. 2025;50(11):5581–90. DOI: [10.1007/s00261-025-04910-2](https://doi.org/10.1007/s00261-025-04910-2)
- [44] Ajmera P, Dillard R, Kline T, Missert A, Korfiatis P, Khandelwal A. FDA-approved artificial intelligence products in abdominal imaging: A comprehensive review. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2025. DOI: [10.1067/j.cpradiol.2025.04.011](https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2025.04.011)
- [45] Attoresi M, Bernardo V, Lareo X, Velasco L. TechDispatch – explainable artificial intelligence. #2/2023. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2023. 23 P. DOI: [10.2804/802043](https://doi.org/10.2804/802043)
- [46] Zhu H, Yang Z, Zheng C, Jiang P, Fang Y, Xu Y, et al. A 3D end-to-end multi-task learning network for predicting lymph node metastasis at multiple nodal stations in gastric cancer. *Biomed Signal Process Control*. 2025;108:107802. DOI: [10.1016/j.bspc.2025.107802](https://doi.org/10.1016/j.bspc.2025.107802)
- [47] Keicher MF. [Multimodal deep learning for holistic clinical decision and reasoning support](#) [Doctoral dissertation]. Munich: Technical University of Munich; 2024.
- [48] Du H, Dong Z, Wu L, Li Y, Liu J, Luo C, et al. A deep-learning-based system using multi-modal data for diagnosing gastric neoplasms in real-time (with Video). *Gastric Cancer*. 2023;26:275–85. DOI: [10.1007/s10120-022-01358-X](https://doi.org/10.1007/s10120-022-01358-X)
- [49] Cui K, Changrong S, Maomin Y, Hui Z, Xiuxiang L. Development of an artificial intelligence-based multimodal model for assisting in the diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborns: A retrospective study. *Front Pediatr*. 2024;12:1388320. DOI: [10.3389/fped.2024.1388320](https://doi.org/10.3389/fped.2024.1388320)
- [50] Prieto-de-la-Lastra C, Carbonell-Asins JA, Bueno A, Gómez-Alderete A, Busto M, Alcolado-Jaramillo AB, et al. A radiomics-based artificial intelligence model to assess the risk of relapse in localized colon cancer. *ESMO Open*. 2025;10(8):105495. DOI: [10.1016/j.esmoop.2025.105495](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105495)

- [51] Padhi D, Majumdar SKD, Muralidharan A. Survival prediction in stomach cancer with deep learning: Unveiling model decisions with LIME and SHAP. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2025;26(7):2669–77. DOI: [10.31557/apjcp.2025.26.7.2669](https://doi.org/10.31557/apjcp.2025.26.7.2669)
- [52] Li H, Yu Y, Chen X, Sun Q, Li X, Shang Q, et al. Establishment of a machine learning-based predictive model for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Infect Drug Resist*. 2025;18:5097–108. DOI: [10.2147/ids.s545440](https://doi.org/10.2147/ids.s545440)
- [53] Shahzad R, Ayub B, Siddiqui MAR. Quality of reporting of randomised controlled trials of artificial intelligence in healthcare: A systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(9):e061519. DOI: [10.1136/bmjopen-2022-061519](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061519)
- [54] Vadlapudi V, Kaladhar DSVGK. Artificial intelligence in medical imaging: Bridging innovation, ethics, and clinical impact. *Int J Adv Med*. 2025;12(6):621–6. DOI: [10.18203/2349-3933.ijam20253360](https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20253360)

Микола Бортний

Кандидат медичних наук, доцент
Харківський національний медичний університет
61022, просп. Науки, 4, м. Харків, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-7811-3580>

Комп'ютерне бачення як інструмент оптимізації ранньої діагностики захворювань органів черевної порожнини

Анотація. Метою дослідження було оцінити результативність методів комп'ютерного бачення в діагностиці абдомінальних патологій. Методологія включала пошук матеріалів у базах даних з охопленням публікацій з 2019 по вересень 2025 року, що описували застосування архітектур згорткових нейронних мереж, методів сегментації та мультимодальних підходів до аналізу медичних зображень. Розглянуті дані показали, що архітектури DenseNet-201 та EfficientNetV2M досягали точності 97,1–99,4 % у класифікації ендоскопічних уражень, перевершивши показники AlexNet та ResNet-101. Системи на основі згорткових нейронних мереж продемонстрували діагностичні характеристики, співмірні з експертами (відношення діагностичних шансів 1,03), із чутливістю 84,8–94,3 % та площею під кривою 0,95–0,98 у виявленні колоректальних поліпів. Мультимодальні підходи, зокрема ієрархічна повнозгорткова нейронна мережа для позитронно-емісійної томографії-комп'ютерної томографії та система ENDOANGEL-MM для ендоскопії, забезпечили підвищення точності на 21 % порівняно з одномодальними моделями. Автоматизовані системи сегментації скоротили час аналізу на 92,8 % при збереженні коефіцієнта подібності Дайса 0,936–0,965 та зменшили міжекспертну варіабельність з 7,78 % до 4,10 %. У сфері критичної діагностики моделі виявлення травм паренхіматозних органів показали варіативність ефективності залежно від органу (характеристична крива «чутливість-специфічність» 0,841–0,945, чутливість 0,736–0,862). Комбінована модель досягла найвищих показників – точність 0,954 та специфічність 0,966, підтверджуючи придатність для первинного скринінгу. Методи аугментації даних і багатозадачного навчання підвищили точність на 15–17,6 % для рідкісних патологій, а доменна рандомізація забезпечила приріст коефіцієнта подібності Дайса до 15,8 % на незалежних даних. Практична значимість результатів полягає у можливості застосування їх медичними закладами для впровадження систем автоматизованої діагностики, оптимізації робочих процесів радіології та підвищення стандартизації клінічних висновків, що сприятиме скороченню часу до початку лікування та зменшенню діагностичних помилок.

Ключові слова: штучний інтелект; інтелектуальні алгоритми; медична візуалізація; автоматизована сегментація; мультимодальні підходи; діагностична точність; абдомінальна патологія

MEDICAL SCIENCE OF UKRAINE

Vol. 22, No. 1
2026

Executive Secretary:

Yana Ushko

Technical secretary:

Nina Vasko

Approved for publication 18.03.2026

Format 60×84/8

Conventional printed sheets 24.2

Circulation 100 copies

Publisher: O.O. Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
E-mail: msu@medjournal.org.ua
<https://nmuofficial.com/zhurnal-medychna-nauka-ukrayiny/>

МЕДИЧНА НАУКА УКРАЇНИ

Том 22, № 1
2026

Відповідальний секретар:

Яна Ушко

Технічний секретар:

Ніна Васько

Підписано до друку 18.03.2026 р.

Формат 60×84/8

Ум. друк. арк. 24,2

Наклад 100 прим.

Видавництво: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна

E-mail: msu@medjournal.org.ua

<https://nmuofficial.com/zhurnal-medychna-nauka-ukrayiny/>