

Патологія



Том 22, № 3(65), вересень – грудень 2025 р.

ISSN (print): 2306-8027. ISSN (online): 2310-1237

<https://pat.zsmu.edu.ua>

Науково-практичний журнал Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Заснований у жовтні 2004 р. Виходить один раз на 4 місяці.
Ідентифікатор медіа R30-01125, згідно з рішенням Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 27.07.2023 № 598

Атестований як наукове фахове видання України категорії «А», в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії

Галузь знань – охорона здоров'я (22).
Спеціальності: стоматологія – 221, медицина – 222, технології медичної діагностики та лікування – 224, педіатрія – 228 (наказ МОН України від 25.10.2023 № 1309)

Журнал включений до Web of Science Core Collection, Scopus, Emerging Sources Citation Index, Scopus, Ulrich's Periodicals Directory (США), WorldCat (США), ISSN (Франція), PILA – Publishers International Linking Association, Inc, CROSSREF (США) та інших міжнародних наукометричних баз даних

Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою Double-blind. Ліцензія [Creative Commons CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМФУ, протокол від 18.12.2025 р. № 5

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу О. С. Савеленко
Технічний редактор Ю. В. Полупан

Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
б-р Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
тел. (38061) 233 02 34



editorial@zsmu.edu.ua



<https://pat.zsmu.edu.ua>

Головний редактор професор В. О. Туманський

Заступник головного редактора професор М. Ю. Колесник

Відповідальний секретар професор С. В. Павлов

Редакційна колегія

проф. А. В. Абрамов (Запоріжжя)
д.м.н. П. П. Бідзіля (Запоріжжя)
проф. С. Д. Варжапетян (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. Л. Л. Воронцова (Запоріжжя)
проф. С. І. Воротинцев (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. С. Г. Гичка (Київ)
проф. А. І. Гоженко (Одеса)
проф. М. Л. Головаха (Запоріжжя)
проф. С. М. Гриценко (Запоріжжя)
проф. І. С. Давиденко (Чернівці)
проф. О. О. Дядик (Київ)
проф. М. Слень (Вроцлав, Польща)
проф. С. М. Завгородній (Запоріжжя)
чл.-кор. НАМН України, проф. Т. Д. Задорожна (Київ)
проф. К. Д. Захаровські (Франкфурт, ФРН)
проф. А. В. Клименко (Запоріжжя)
проф. С. М. Коваль (Харків)
проф. О. О. Ковальов (Запоріжжя)
проф. Д. Контогеоргос (Афіни, Греція)
проф. Д. А. Лашкул (Запоріжжя)
проф. Г. О. Леженко (Запоріжжя)
проф. О. М. Міщенко (Запоріжжя)
проф. Н. С. Михайловська (Запоріжжя)
проф. О. Є. Пашкова (Запоріжжя)
проф. Ю. О. Поспішіль (Львів)
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. О. Г. Резніков (Київ)
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. А. М. Романенко (Київ)
проф. А. М. Романюк (Суми)
проф. О. В. Рябоконт (Запоріжжя)
чл.-кор. НАН України, проф. Г. Г. Скібо (Київ)
проф. І. В. Сорокіна (Харків)
проф. С. І. Тertiшний (Запоріжжя)
проф. О. В. Усачова (Запоріжжя)
д.м.н. Яна Чігай (Кишинів, Молдова)
проф. М. А. Шишкін (Запоріжжя)
проф. І. С. Шпонька (Дніпро)

Pathologia

Volume 22, Number 3, September – December 2025

Scientific Medical Journal. Publisher Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.
ISSN (print): 2306-8027. ISSN (online): 2310-1237

Pathologia (established in October 2004) is the official journal of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University and is published 3 times a year. The Journal publishes peer-reviewed, original articles related and reviews to the science of pathology. The Journal welcomes investigative studies on anatomical pathology, cytopathology, experimental pathology, forensic pathology and morbid anatomy, genetics, haematology, immunology and immunopathology, microbiology and molecular pathology. In determining content, the primary considerations are excellence, relevance and novelty.

Experimental studies must include a statement that the experimental protocol and informed consent procedure were in compliance with the Helsinki Convention and were approved by the relevant local ethics committee.

Specific subject of publication: Medical science, Pathology, Diagnostics, Cytology. Submit papers are peer-reviewed.

The journal is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license .

Indexing: Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index, Scopus, Ulrich's Periodicals Directory (USA), WorldCat (USA), ISSN (France), PILA – Publishers International Linking Association, Inc, CROSSREF (USA)

Editorial office: Maria Prymachenko blvd, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE.

E-mail: editorial@zsmu.edu.ua

Editor-in-Chief

V. O. Tumanskyi
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

M. Yu. Kolesnyk
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Executive secretary

S. V. Pavlov
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board

A. V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
P. P. Bidzilya (Zaporizhzhia, Ukraine)
Jana Chihai (Chisinau, Moldova)
I. S. Davydenko (Chernivtsi, Ukraine)
O. O. Dyadyk (Kyiv, Ukraine)
A. I. Gozhenko (Odesa, Ukraine)
S. H. Gychka (Kyiv, Ukraine)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Hrytsenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Jeleń (Wroclaw, Poland)
A. V. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Koval (Kharkiv, Ukraine)
O. O. Kovalov (Zaporizhzhia, Ukraine)
G. Kontogeorgos (Athens, Greece)
D. A. Lashkul (Zaporizhzhia, Ukraine)
H. O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. M. Mishchenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
N. S. Mykhailovska (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. Ye. Pashkova (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu. O. Pospishil (Lviv, Ukraine)
O. H. Reznikov (Kyiv, Ukraine)
O. V. Riabokon (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. M. Romanenko (Kyiv, Ukraine)
A. M. Romaniuk (Sumy, Ukraine)
I. S. Shponka (Dnipro, Ukraine)
M. A. Shyshkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
H. H. Skibo (Kyiv, Ukraine)
I. V. Sorokina (Kharkiv, Ukraine)
S. I. Tertyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Usachova (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. D. Varzhapetian (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. L. Vorontsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. I. Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)
K. D. Zacharowski (Frankfurt, Germany)
T. D. Zadorozhna (Kyiv, Ukraine)
S. M. Zavhorodnii (Zaporizhzhia, Ukraine)

Оригінальні дослідження

- 179** Головні фактори ризику госпітальної смертності після корекції клапанних вад серця серед пацієнтів, які перенесли COVID-19
Косован Д. М., Крикунов О. А., Лазоришинець В. В., Руденко К. В.
- 187** Коронавірусна хвороба 2019 (COVID 19) при вагітності: патоморфологічні ультраструктурні зміни плаценти
Савчук Т. В., Лещенко І. В., Васлович В. В., Черненко О. Г., Малишева Т. А.
- 200** Оцінка показників ліпідного обміну у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу з супутньою метаболічною патологією в залежності від рівня несфатинемії
Боровик К. М., Кадикова О. І., Кравчун П. Г., Бабаджан В. Д., Риндіна Н. Г., Сипало А. О.
- 207** Порівняльне оцінювання відеокапсульної ендоскопії та комп'ютерної томографії в діагностиці пухлин тонкої кишки в пацієнтів із шлунково-кишковою кровотечею
Мілянська А. О., Фелештинський Я. П., Пироговський В. Ю., Йосипенко М. О., Сорокін Б. В., Злобенець С. О., Яворська Ю. Р.
- 213** Порівняльне дослідження функціональної активності мононуклеарних клітин крові за продукцією цитокінів під впливом наночастинок діоксиду титану з різним вмістом сірки in vitro
Яворовський О. П., Курченко А. І., Рябовол В. М., Савченко В. С., Яворовська О. О.
- 220** Системний вплив титанових імплантатів із корундовою керамікою: гістопатологічний аналіз у щурів
Бондаренко О. О., Божко А. Г., Калмикова С. А., Мальцев І. О., Шпонька І. С., Лоскутов О. Є.
- 227** Молекулярні механізми регуляції та ушкодження бета-клітин при розвитку експериментального дексаметазонового діабету
Іваненко Т. В., Винокурова А. В.
- 233** Первинні зміни гіпокампу щурів після впливу повітряної вибухової хвилі
Козлова Ю. В., Козлов С. В.
- 239** Морфологічні зміни пересаженого волосся при лікуванні рубцевої посттравматичної алопеції
Гиндич О. А., Савицька І. М.
- 245** Сучасні підходи до діагностики та лікування абсцесів печінки
Ярешко В. Г., Міхєєв Ю. О., Новак В. В., Ярешко Н. О., Альбаюк Я. С. М.

Клінічний випадок

- 251** Ехінококоз м'яких тканин стегна
Світлицька О. А., Рябоконь О. В., Туманський В. О., Онищенко В. В., Кучугурна Т. А.
- 257** Ехокардіографічні знахідки при повній міжпередсердній електричній дисоціації в пацієнта після радіочастотної абляції
Сиволап В. В., Богун А. О.

Original research

- 179** Key risk factors for in-hospital mortality following valve surgery in patients with prior COVID-19 infection
Kosovan D. M., Krykunov O. A., Lazoryshynets V. V., Rudenko K. V.
- 187** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: pathomorphological ultrastructural changes of the placenta
Savchuk T. V., Leshchenko I. V., Vaslovych V. V., Chernenko O. H., Malysheva T. A.
- 200** Assessment of lipid metabolism parameters in patients with ischemic chronic heart failure and concomitant metabolic pathology depending on nesfatinemia levels
Borovyk K. M., Kadykova O. I., Kravchun P. H., Babadzhan V. D., Ryndina N. H., Sypalo A. O.
- 207** Comparative assessment of video capsule endoscopy and computed tomography in the diagnosis of small bowel tumors in patients with gastrointestinal bleeding
Mylianovska A. O., Feleshtynskyi Ya. P., Pirogovsky V. Yu., Yosypenko M. O., Sorokin B. V., Zlobenets S. O., Yavorska Yu. R.
- 213** Comparative study of the functional activity of blood mononuclear cells by cytokine production under the influence of titanium dioxide nanoparticles with different sulfur content in vitro
Yavorovsky O. P., Kurchenko A. I., Riabovol V. M., Savchenko V. S., Yavorovska O. O.
- 220** Systemic effect of alumina-coated titanium implants: histopathological analysis in rats
Bondarenko O. O., Bozhko A. H., Kalmykova S. A., Maltsev I. O., Shponka I. S., Loskutov O. Ye.
- 227** Molecular mechanisms of regulation and damage of β -cells in the development of experimental dexamethasone-induced diabetes
Ivanenko T. V., Vynokurova A. V.
- 233** Primary changes in the rat's hippocampus after exposure to an air blast wave
Kozlova Yu. V., Kozlov S. V.
- 239** Morphological changes in transplanted hair in the treatment of cicatricial post-traumatic alopecia
Hyndych O. A., Savytska I. M.
- 245** Modern approaches to the diagnosis and treatment of liver abscesses
Yareshko V. H., Mikheiev Iu. O., Novak V. V., Yareshko N. O., Albaiiuk Y. S. M.

Case report

- 251** Echinococcosis of the soft tissues of the thigh
Svitlytska O. A., Riabokon O. V., Tumanskyi V. O., Onyshchenko V. V., Kuchuhurna T. A.
- 257** Echocardiographic findings in complete interatrial electrical dissociation in a patient after radiofrequency ablation
Syvolap V. V., Bohun A. O.

Головні фактори ризику госпітальної смертності після корекції клапанних вад серця серед пацієнтів, які перенесли COVID-19

Д. М. Косован^{ib B,C,D}, О. А. Крикунов^{ib A}, В. В. Лазоришинець^{ib E}, К. В. Руденко^{ib F}

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначити клініко-лабораторні, гемодинамічні та анамнестичні фактори, що асоціюються з ризиком госпітальної смертності у пацієнтів із перенесеним COVID-19 після хірургічної корекції клапанних вад серця, із врахуванням тяжкості перебігу інфекції, часу інфікування, ниркової дисфункції, білкового статусу, біомаркерів ушкодження тканин та дихальної недостатності.

Матеріали і методи. У ретроспективне одноцентрове дослідження включено 100 пацієнтів, які перенесли COVID-19 до або після хірургічного лікування клапанних вад серця у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» протягом 2021–2024 років. Пацієнтів поділено на підгрупи залежно від госпітального результату (вижив/помер). Проводилась порівняльна оцінка клінічних, лабораторних, гемодинамічних і операційних показників із використанням t-критерію Стюдента та χ^2 -критерію. Особливу увагу приділено біомаркерам органної дисфункції, часу інфікування COVID-19 (до, після операції, обидва варіанти) і ступеню тяжкості перебігу.

Результати. Виявлено 17 показників з достовірною відмінністю між підгрупами, серед яких: старший вік ($65,05 \pm 2,11$ vs $54,71 \pm 1,62$ років; $p < 0,001$), триваліша госпіталізація ($29,7 \pm 4,46$ vs $18,73 \pm 1,31$ днів; $p < 0,001$), зниження швидкості клубочкової фільтрації (до та після операції: $p < 0,05$), гіпопротеїнемія ($p < 0,01$), підвищені рівні тканинних маркерів (LDG, MB-КФК, AST; $p < 0,05$), а також ознаки дихальної та метаболічної недостатності. Додатково встановлено, що летальність істотно залежить від тяжкості перебігу COVID-19: 85 % при тяжкому, 6,38 % при легкому, 0 % при середньому ступені ($\chi^2 = 66,51$; $p < 0,01$). Значущим також виявився момент інфікування: найвищу смертність (59,3 %) виявлено у пацієнтів, які інфікувались після операції, тоді як серед тих, хто переніс COVID до госпіталізації, летальність склала лише 4,35 % ($\chi^2 = 36,64$; $p < 0,01$).

Висновки. Факторами ризику летального наслідку після хірургії клапанів у постковідних пацієнтів є: старший вік, ниркова дисфункція, гіпопротеїнемія, ознаки системного ушкодження, тяжкий перебіг COVID-19 та інфікування в післяопераційному періоді. Результати підтверджують необхідність індивідуалізованої стратифікації ризику та дотримання оптимальних термінів хірургії.

Ключові слова:

госпітальна летальність, клапанні вади серця, COVID-19, кардіохірургія, ниркова недостатність, гіпопротеїнемія, дихальна недостатність, предиктори ризику, біомаркери, післяопераційні ускладнення.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 3(65).
С. 179-186

Key risk factors for in-hospital mortality following valve surgery in patients with prior COVID-19 infection

D. M. Kosovan, O. A. Krykunov, V. V. Lazoryshynets, K. V. Rudenko

Aim of the study. To identify the clinical, laboratory, hemodynamic, and anamnestic factors associated with in-hospital mortality in patients with a history of COVID-19 undergoing surgical correction of valvular heart disease, considering infection severity, timing of infection (pre- or postoperative), renal dysfunction, protein status, tissue injury biomarkers, and respiratory failure.

Materials and methods. This retrospective, single-center study included 100 patients who experienced COVID-19 either before or after surgical correction of valvular heart disease at the National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine), between 2021 and 2024. Patients were stratified by in-hospital outcome (survival vs. death). Comparative analyses was performed across clinical, laboratory, hemodynamic, and operative parameters, with particular attention to the timing (pre- or postoperative) and severity of COVID-19 infection. Statistical analysis was carried out Student's t-test and chi-square tests; significance was set at $p < 0.05$.

Results. Seventeen clinical and biochemical indicators demonstrated significant differences between survivors and non-survivors. The key predictors included older age (65.05 ± 2.11 vs 54.71 ± 1.62 years; $p = 0.001$), longer hospitalization (29.7 ± 4.46 vs 18.73 ± 1.31 days; $p < 0.001$), reduced glomerular filtration rate (pre- and postoperatively; $p < 0.05$), hypoproteinemia ($p < 0.01$), elevated tissue injury markers (LDH, CK-MB, AST; $p < 0.05$), and markers of respiratory and metabolic failure. In addition, the severity of COVID-19 significantly influenced mortality: 85 % in the severe group, 6.38 % in the mild group, and 0 % in the moderate group ($\chi^2 = 66.51$; $p < 0.01$). The timing of infection was also critical: mortality was highest (59.3 %) among patients who contracted COVID-19 postoperatively, compared to only 4.35 % among those infected preoperatively ($\chi^2 = 36.64$; $p < 0.01$).

Conclusions. The primary determinants of in-hospital mortality after valve surgery in post-COVID-19 patients include advanced age, renal dysfunction, reduced protein reserves, tissue damage biomarkers, respiratory failure, as well as the timing and severity of COVID-19 infection. These factors should guide perioperative risk stratification and support the rationale for delaying surgery in high-risk post-COVID-19 cases.

Keywords:

in-hospital mortality, valvular heart disease, COVID-19, surgery, renal dysfunction, hypoproteinemia, respiratory failure, risk predictors, biomarkers, postoperative complications.

Pathologia.
2025;22(3):179-186

Пандемія COVID-19 істотно змінила парадигму надання медичної допомоги у світі та створила нові виклики для кардіохірургії. З одного боку, затримка у виконанні планових операцій на серці призвела до накопичення тяжких клінічних випадків, які надходили у відділення у більш декомпенсованому стані. З іншого боку, перенесена інфекція SARS-CoV-2 виявилась незалежним фактором ризику несприятливого перебігу післяопераційного періоду, що підтверджено численними міжнародними дослідженнями. Пацієнти з активним чи недавнім COVID-19 демонстрували значно вищі показники госпітальної летальності, зумовлені поєднанням системної запальної відповіді, коагулопатій, легеневих уражень та ураження міокарда [1,2,3].

У період пандемії більшість планових хірургічних втручань були тимчасово відкладені, що сприяло запізнілому зверненню пацієнтів з клапанними вадами серця [4]. Як наслідок, у кардіохірургічних клініках зросла частка складних клінічних випадків із високими значеннями EuroSCORE та погіршенням функціонального стану міокарда. На цьому тлі особливу увагу заслуговують пацієнти, які перенесли COVID-19 до моменту хірургії. Сучасні дослідження вказують на підвищений ризик ранньої смертності серед таких хворих, особливо у випадках, коли операцію проводили недовго після перенесеної інфекції [5].

Механізми впливу COVID-19 на перебіг післяопераційного періоду включають системну запальну відповідь, коагулопатії, легеневі ускладнення, мікросудинні тромбози та пряме ураження міокарда [1,3]. Ці фактори обумовлюють не лише вищу частоту ускладнень, але й знижують резерви органів, необхідні для відновлення після великого хірургічного стресу. Особливо вразливою є популяція пацієнтів із супутніми захворюваннями — хронічною серцевою недостатністю, нирковою дисфункцією, ХОЗЛ, цукровим діабетом або ожирінням [2,4].

У той же час, відсутність уніфікованих критеріїв щодо оптимального часу між перенесеним COVID-19 та проведенням клапанної хірургії, а також недостатня стратифікація ризику для таких хворих у наявних шкалах (EuroSCORE, STS), створюють потребу в нових клінічних підходах [5]. В умовах сучасної практики надзвичайно важливим є виділення незалежних факторів, що впливають на госпітальну летальність у цієї групи пацієнтів.

Мета роботи

Дослідити клініко-лабораторні, гемодинамічні та анamnестичні фактори, що визначають ризик госпітальної смертності у пацієнтів із перенесеним COVID-19 після хірургічної корекції клапанних вад серця, з урахуванням тяжкості перебігу інфекції, часу інфікування (до чи після операції), показників ниркової функції, білкового обміну, біомаркерів тканинного ушкодження та дихальної недостатності.

Матеріали і методи дослідження

У ретроспективне дослідження включено 100 (100 %) пацієнтів, які перенесли COVID-19 до чи після хірургічного

лікування набутих клапанних вад серця у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» у період 2021–2024 років. Усі пацієнти проходили оперативне втручання з приводу мітральної, аортальної та/або трикуспідальної патології. Основною групою дослідження були пацієнти з лабораторно підтвердженим або перенесеним COVID-19 за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з визначенням РНК SARS-CoV-2 у мазках із носоглотки та імуноферментного аналізу (ІФА) — визначення IgM та IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові, незалежно від його тяжкості та строків інфікування.

Оцінка тяжкості перенесеного COVID-19 здійснювалась за клінічними критеріями, рекомендованими BOOЗ та NIH. Пацієнтів розподіляли на три групи:

– Легкий перебіг – наявність симптомів без ознак пневмонії та гіпоксемії ($\text{SpO}_2 \geq 94\%$), без потреби у кисневій підтримці.

– Помірний перебіг – пневмонія без вираженої гіпоксемії; госпіталізація без кисню можлива.

– Тяжкий/критичний перебіг – хоча б один із критеріїв: частота дихання $\geq 30/\text{хв}$, $\text{SpO}_2 < 94\%$ (або $< 90\%$ за BOOЗ), інфільтрати $> 50\%$ у легенях, потреба у кисневій чи респіраторній підтримці, розвиток шоку або поліорганної недостатності.

Середній вік в загальній групі пацієнтів становив 56,8 року (діапазон 21–82 роки). За статевим складом переважали чоловіки ($n=58$; 58 %), жінок було $n = 42$ (42 %). За етіологією клапанної патології більшість хворих мали дегенеративні зміни клапанів ($n = 59$; 59 %). У 38 випадках (38 %) причиною була інфекційна етіологія, зокрема інфекційний ендокардит (ІЕ), тоді як вроджені вади виявлені лише у 3 пацієнтів (3 %). За терміновістю втручання 82 операції виконано планово (82 %), а 18 (18 %) мали ургентний характер, серед яких переважали пацієнти з ІЕ (9 випадків; 50 % усіх екстрених втручань).

При аналізі обсягу хірургії встановлено, що 48 пацієнтів (48 %) перенесли ізольовані одноклапанні втручання, тоді як 52 (52 %) – комбіновані багатоклапанні операції. Серед ургентних хворих одноклапанні протезування становили лише 5 випадків (усі – протезування аортального клапана, з них 3 з приводу ІЕ), тоді як більшість (13 операцій) були багатоклапанними, включно з 6 випадками ІЕ. Додаткове коронарне шунтування виконано 21 пацієнтові (21 %), з яких 5 операцій проведено екстрено на фоні основної клапанної патології.

Залежно від результату госпіталізації (виписки або летальний кінець) пацієнти були розподілені на дві підгрупи: ті хто вижив – 80 (80 %) та ті хто помер – 20 (20 %) у стаціонарі.

Проводилось порівняння між групами за клінічними, демографічними, гемодинамічними, операційними та лабораторними показниками. Особливу увагу приділено біомаркерам ниркової функції, білкового обміну, тканинної деструкції та кислотно-лужного балансу.

Статистична обробка включала використання t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок, χ^2 -критерію Пірсона та кореляційного аналізу із застосуванням коефіцієнта Спірмена для якісних та

кількісних змінних. Рівень статистичної значущості встановлювався на $p < 0,05$. Для аналізу даних застосовувалась програмна платформа Microsoft Excel (аналітичні таблиці), методи візуального контролю та перехресної верифікації.

Комітет з медичної етики ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» розглянув матеріали, наведені у статті, та не виявив порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину та інших правових актах (протокол від 18.02.2025 року № 22).

Результати

У наше дослідження було включено 100 пацієнтів із набутими клапанними вадами серця, які перенесли COVID-19 у до- або післяопераційному періоді та були госпіталізовані для хірургічної корекції в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» у 2021–2024 роках. Усіх хворих розподілено на підгрупи залежно від госпітального результату (виживання чи летальний кінець). Порівняння між групами проводили за демографічними, клініко-лабораторними, гемодинамічними та операційними параметрами. Окрему увагу приділено ступеню тяжкості перебігу COVID-19, часу інфікування відносно операції, біомаркерам органної дисфункції, а також гострим ускладненням, що розвивалися у ранньому післяопераційному періоді.

Клініко-демографічна характеристика. Вік виявився одним із найбільш вагомих факторів ризику: у групі померлих медіанний вік становив 65 років (58; 72), тоді як серед виживших – 55 років (44; 66). Це підтверджує, що старший вік є незалежним предиктором несприятливого післяопераційного прогнозу у пацієнтів із перенесеним COVID-19. Подібні закономірності описані і в міжнародних дослідженнях, де літній вік у поєднанні з перенесеною вірусною інфекцією асоціюється з підвищеним ризиком летальності.

Не менш важливим предиктором виявилася тривалість госпіталізації. У пацієнтів, які померли, вона становила 25 днів (15; 41), тоді як у групі виживших – лише 16 днів (10; 24). Така різниця свідчить про більш тяжкий післяопераційний перебіг у підгрупі з летальним наслідком, що потребував тривалішого лікування у відділенні інтенсивної терапії та був обумовлений вищою частотою ускладнень.

Аналіз індексу маси тіла (ІМТ) продемонстрував, що середні значення у двох групах були близькими: $28,5 \text{ кг/м}^2$ (25,1; 32,4) у померлих та $27,5 \text{ кг/м}^2$ (23,0; 31,2) у тих, хто вижив. Обидва показники відповідали категорії надмірної маси тіла. Однак широкий міжквартильний діапазон свідчить про гетерогенність вибірки: у частини пацієнтів спостерігався виражений дефіцит маси, тоді як інші мали ожиріння I–III ступеня. Це вказує, що крайні значення ІМТ (як низькі, так і високі) можуть мати додатковий модифікуючий вплив на перебіг післяопераційного періоду, хоча в нашому аналізі ІМТ не продемонстрував достовірних відмінностей між групами.

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика пацієнтів

Показник	Померлі, n = 20	Вижили, n = 80
Вік, роки	65 (58; 72)	55 (44; 66)
Тривалість госпіталізації, дні	25 (15; 41)	16 (10; 24)
Індекс маси тіла, кг/м^2	28,5 (25,1; 32,4)	27,5 (23,0; 31,2)

Дані представлені як медіана (25-й; 75-й перцентилі).

Таблиця 2. Клініко-лабораторні показники до операції

Показник	Померлі, n = 20	Вижили, n = 80
Гемоглобін, г/л	122 (110; 137)	126 (112; 141)
Загальний білок, г/л	68 (62; 74)	69 (64; 75)
Креатинін, мкмоль/л	130 (95; 165)	113 (87; 138)
ШКФ, мл/хв/1,73 м^2	61 (45; 79)	77 (56; 101)
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	8,4 (6,2; 10,7)	8,2 (6,0; 10,1)
C-реактивний білок, мг/л	12,2 (10; 14)	46,0 (18; 73)
ЛДГ, Од/л	510 (300; 680)	250 (180; 320)

Дані представлені як медіана (25-й; 75-й перцентилі).

Клініко-лабораторні показники. У передопераційному періоді було зафіксовано низку характерних відмінностей між пацієнтами, які вижили, та тими, що померли. Рівень гемоглобіну медіанно у померлих становив 122 (110; 137), тоді як у виживших – 126 (112; 141). Попри відсутність статистично значущої різниці ($p < 0,05$), у частини пацієнтів групи з летальним кінцем значення наближалися до нижньої межі норми, що може відображати анемізацію чи хронічний перебіг серцевої недостатності з вторинним пригніченням еритропоезу. Кореляційний аналіз показав обернений зв'язок між рівнем гемоглобіну та летальністю ($p < 0,05$), що дозволяє розглядати цей параметр як один із додаткових чинників ризику.

Стан білкового обміну також відіграв важливу роль у прогнозі. Загальний білок у передопераційному періоді в групі померлих становив 68 (62; 74) г/л, тоді як серед тих, хто вижив – 69 (64; 75) г/л ($p < 0,05$). Хоча значення медіани є близькими, у частини пацієнтів, що мали несприятливий перебіг, фіксувалися критично низькі значення ($< 55 \text{ г/л}$), які асоціювалися з гіпопротеїнемією. Через 24 години після операції білковий рівень у померлих був достовірно нижчим ($53,04 \pm 0,98$ проти $56,64 \pm 0,95 \text{ г/л}$; $p < 0,05$), що підтверджує прогностичну цінність цього показника. Наявність гіпопротеїнемії вказує на катаболічний стан, виснаження енергетичних резервів організму та підвищену вразливість до післяопераційних ускладнень.

Ниркова функція виявилася одним із найбільш значущих факторів ризику. У групі померлих рівень креатиніну становив 130 (95; 165) мкмоль/л , тоді як у тих, хто вижив – 113 (87; 138) мкмоль/л . Відповідно, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) була достовірно зниженою: 61 (45; 79) мл/хв/1,73 м^2 у померлих проти 77 (56; 101) мл/хв/1,73 м^2 у виживших ($p < 0,05$). На першу добу після операції у пацієнтів із летальним кінцем цей показник погіршувався ще більше ($53,27 \pm 4,36$ проти $78,21 \pm 3,18 \text{ мл/хв}$; $p < 0,01$).

Кореляційний аналіз підтвердив зв'язок ниркової дисфункції з летальністю: креатинін ($p = 0,34$; $p < 0,01$), сечовина ($p = 0,31$; $p < 0,05$), тоді як ШКФ мала негативну асоціацію ($p = -0,36$; $p < 0,05$). Це вказує,

Таблиця 3. Результати хірургічного лікування в залежності від терміновості операції

Вид втручання	Вижив	Помер	Всього	Показник достовірності, р
Планова операція	69 (84,1 %)	13 (15,9 %)	82 (100 %)	0,02
Екстренна операція	11 (61,1 %)	7 (38,9 %)	18 (100 %)	

Таблиця 4. Результати хірургічного лікування в залежності від важкості перенесеного COVID-19

Показник	Вижив	Помер	Всього	Показник достовірності, р
Легкий	44 (93,6 %)	3 (6,4 %)	47 (100 %)	<0,001
Середній	33 (100 %)	0	33 (100 %)	
Важкий	3 (15 %)	17 (85 %)	20 (100 %)	

Таблиця 5. Результати хірургічного лікування в залежності від терміновості операції

Категорія	Вижив	Помер	Всього	Показник достовірності, р
COVID до госпіталізації	66 (95,6 %)	3 (4,4 %)	69 (100 %)	<0,01
COVID після операції	11 (40,7 %)	16 (59,3 %)	27 (100 %)	
COVID до та після операції	3 (75 %)	1 (25 %)	4 (100 %)	

Таблиця 6. Результати хірургічного лікування в залежності від наявності пневмонії

Показник	Вижив	Помер	Всього	Показник достовірності, р
Не було	34 (100 %)	0	34 (100 %)	<0,001
Наявна пневмонія	23 (54,7 %)	19 (45,3 %)	42 (100 %)	
Були пневмонії в анамнезі	23 (95,8 %)	1 (4,2 %)	24 (100 %)	

що ниркова недостатність була одним із ключових клініко-лабораторних факторів ризику госпітальної смертності.

Запальні маркери також продемонстрували важливі тенденції. Кількість лейкоцитів залишалася загалом подібною в обох групах ($8,4 (6,2; 10,7) \times 10^9/\text{л}$ у померлих проти $8,2 (6,0; 10,1) \times 10^9/\text{л}$ у вижилих), проте у частини померлих реєструвалися значення $>12 \times 10^9/\text{л}$, що могло відображати інтенсивну запальну реакцію чи наявність активної інфекції. С-реактивний білок (СРБ) демонстрував суперечливі зміни: у частини пацієнтів групи несприятливого перебігу його рівні були вищими, що підтверджувало виражену системну запальну відповідь, тоді як в інших фіксувалось зниження, яке могло свідчити про виснаження імунної системи. У нашій когорті середній СРБ у вижилих був навіть вищим ($46,0 (18; 73) \text{ мг/л}$) порівняно з померлими ($12,2 (10; 14) \text{ мг/л}$), що формує парадоксальну картину, ймовірно, пов'язану з різним етапом імунної реакції. Хоча різниця не досягла статистичної значущості відповідно до кореляційного багатофакторного аналізу ($p = 0,14$), виявлена тенденція заслуговує на подальший аналіз.

Біомаркери тканинного ушкодження продемонстрували чіткі клінічні тенденції. У померлих рівень ЛДГ був майже вдвічі вищим ($510 (300; 680)$ проти $250 (180; 320) \text{ Од/л}$; $p < 0,05$), що підтверджує розвиток

багатосистемного ушкодження й активацію процесів цитолізу. Також достовірно підвищувалися рівні АСТ та МВ-КФК ($p < 0,05$), що відображало ушкодження міокарда або генералізовану ішемію. Ці показники, хоч і не завжди мають високу специфічність, у сукупності з іншими маркерами підтверджують наявність поліорганної дисфункції, яка безпосередньо асоціювалась з летальністю.

Операційні характеристики. Аналіз операційних втручань показав, що екстрений характер операції достовірно асоціювався з підвищеним ризиком летального кінця. Серед пацієнтів, яким виконували планові втручання, летальність становила $15,9 \%$ (13 із 82), тоді як у групі екстрених операцій — $38,9 \%$ (7 із 18). Ці відмінності були статистично значущими ($\chi^2 = 4,89$; $p < 0,05$), а коефіцієнт Спірмена засвідчив наявність прямого помірного зв'язку між ургентністю втручання та госпітальною смертністю ($p = 0,22$; $p < 0,05$). Отримані дані підтверджують, що тяжкий клінічний стан пацієнтів, відсутність часу на передопераційну оптимізацію та складні умови хірургічного доступу значно обмежували шанси на виживання.

Крім екстреності, важливе значення мали й інтраопераційні параметри. У пацієнтів, які померли, відзначалось достовірне підвищення тиску в легеневій артерії ($p < 0,05$), що могло відображати як початкову тяжкість клапанної патології, так і наслідки COVID-асоційованих уражень легенів та судинного русла. Додатково фіксувалось зниження сатурації артеріальної крові ще до підключення штучного кровообігу ($p < 0,05$), що вказує на наявність прихованої дихальної недостатності, яка могла ускладнювати перфузійний менеджмент під час операції.

Порушення кислотно-лужного балансу проявлялося у вигляді метаболічного ацидозу, підтвердженого зниженням рівня HCO_3^- ($p < 0,05$) та тенденцією до від'ємного показника надлишку основ (BE: $p < 0,05$). Такі зрушення частіше фіксувалися у пацієнтів, які згодом померли, і відображали тяжкі порушення тканинної перфузії та оксигенації. Одночасно спостерігалися достовірно нижчі показники діурезу на другу добу після операції ($p < 0,05$) та підвищення центрального венозного тиску ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток гіперперфузії, венозного застою і поліорганної недостатності.

Вплив перебігу та часу інфікування COVID-19. Важливим фактором, що визначав прогноз, був як ступінь тяжкості перебігу COVID-19, так і момент інфікування відносно операції.

У пацієнтів із легким перебігом COVID-19 госпітальна летальність становила лише $6,4 \%$ (3 із 47), при середньому перебігу летальних випадків не зареєстровано (0 із 33). Натомість тяжкий перебіг супроводжувався критично високою смертністю — 85% (17 із 20). Відмінності були високодостовірними ($\chi^2 = 66,51$; $p < 0,001$), а коефіцієнт Спірмена вказав на сильний прямий зв'язок між тяжкістю інфекції та летальністю ($p = 0,56$; $p < 0,001$). Це підтверджує, що саме тяжкий перебіг COVID-19 був одним із найбільш значущих предикторів госпітальної смертності.

Не менш показовим був аналіз впливу часу інфікування. Серед пацієнтів, які перенесли COVID-19 до

госпіталізації, летальність становила лише 4,35 % (3 із 69). У групі інфікованих після операції смертність різко зростала і досягала 59,3 % (16 із 27). Якщо інфекція мала місце як до, так і після втручання, летальність становила 25 % (1 із 4 випадків). Статистична достовірність була підтверджена результатами χ^2 -аналізу ($\chi^2 = 36,64$; $p < 0,01$). Таким чином, найбільш фатальні наслідки спостерігалися у пацієнтів, які інфікувалися SARS-CoV-2 у ранньому післяопераційному періоді, що відображає виснаженість резервів організму та критичну вразливість до вірусного ураження.

Вплив пневмонії та легеневих ускладнень.

Аналіз показав, що наявність активної пневмонії в періопераційному періоді була надзвичайно вагомим чинником ризику. Серед пацієнтів без ознак пневмонії не було жодного летального випадку (0 із 34). Натомість при наявності підтвердженої пневмонії смертність сягала 45,2 % (19 із 42). Для пацієнтів, які мали лише анамnestичні дані про перенесене ураження легень, рівень летальності був мінімальним і складав лише 4,2 % (1 із 24). Відмінності виявилися високостовірними ($\chi^2 = 28,98$; $p < 0,001$), що свідчить про вирішальну роль активної легеневої інфекції у формуванні несприятливого прогнозу.

Додатково кореляційний аналіз виявив значущий зв'язок між наявністю гідротораксу та летальністю ($r = 0,24$; $p < 0,05$), що підтверджує участь дихальних ускладнень у патогенезі госпітальної смерті. У сукупності ці результати демонструють, що саме респіраторна недостатність — у формі пневмонії, дистрес-синдрому чи гідротораксу — була одним із провідних механізмів летальних наслідків.

Кореляційний аналіз та багатофакторні зв'язки. Для комплексної оцінки клініко-лабораторних чинників, що могли впливати на госпітальну смертність у пацієнтів із перенесеним COVID-19 після хірургічної корекції клапанних вад серця, нами було застосовано кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта Спірмена. Даний метод дозволив проаналізувати як кількісні, так і якісні змінні після їх відповідного перекодування та визначити напрямки та силу взаємозв'язків між ними. Додатні значення коефіцієнта відображали прямі зв'язки, тобто зростання одного параметра супроводжувалося збільшенням іншого, тоді як від'ємні значення вказували на обернені залежності. За силою асоціації кореляційні коефіцієнти трактувалися як слабкі при значеннях від 0.1 до 0.29, помірні при 0.3–0.49 та сильні при 0.5 і вище. Статистично значущими вважалися результати з рівнем $p < 0,05$.

Отримана матриця продемонструвала, що основними чинниками несприятливого перебігу були гострі органи дисфункції, поєднані з лабораторними змінними, які відображали виснаження функціональних резервів організму. Найсильніший прямий зв'язок виявився між летальністю та розвитком дихальної недостатності ($r = 0,65$), що підкреслює ключову роль респіраторної декомпенсації у формуванні несприятливого прогнозу в постковідних хворих. Подібно, гостра серцева недостатність також продемонструвала виразну асоціацію з ризиком смерті ($r = 0,55$), підтверджуючи провідне значення серцевої дисфункції у післяопераційний період. Важливим компонентом

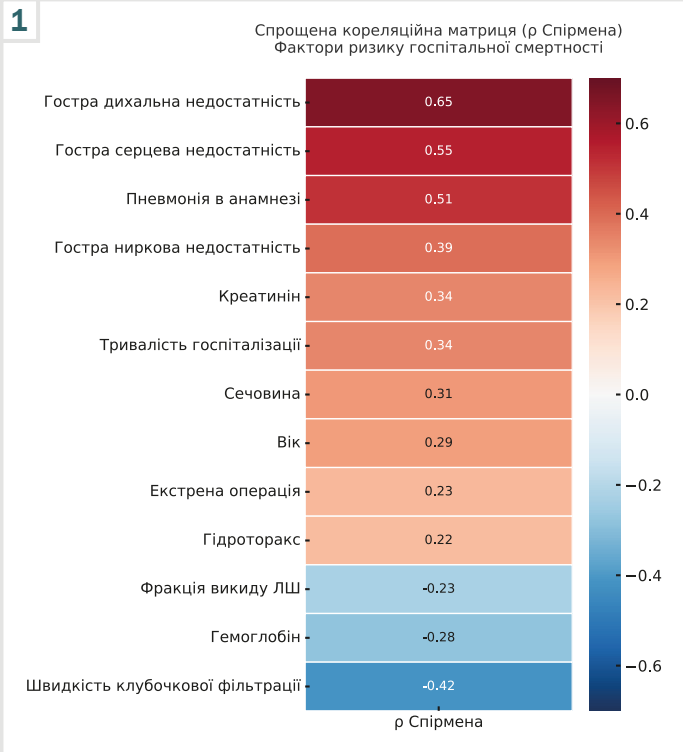


Рис. 1. Кореляційна матриця зв'язку показників та летального наслідку.

залишалася й гостра ниркова недостатність ($r = 0,39$), а підвищення рівнів креатиніну ($r = 0,34$) та сечовини ($r = 0,31$) лише підсилювали картину ниркової дисфункції як вагомeho предиктора летального наслідку.

Респіраторні фактори також відігравали суттєву роль. Наявність пневмонії в анамнезі виявилася сильним предиктором несприятливого перебігу ($r = 0,51$), що відображає обмеженість компенсаторних можливостей легеневої системи після COVID-19. Менш виражений, але статистично достовірний зв'язок відзначався між летальністю та наявністю гідротораксу ($r = 0,22$), що опосередковано вказує на тяжкий клінічний перебіг та супутні ускладнення. Лабораторні показники доповнювали клінічну картину: зниження швидкості клубочкової фільтрації мало негативну асоціацію з виживаністю ($r = -0,42$), а зниження фракції викиду лівого шлуночка ($r = -0,23$) демонструвало закономірний вплив пригнічення насосної функції серця на підвищення ризику смерті. Низький рівень гемоглобіну ($r = -0,28$) також асоціювався з несприятливим прогнозом, що можна пояснити гіршою оксигенаційною здатністю крові та обмеженими компенсаторними механізмами у пацієнтів із системною дисфункцією.

Хірургічні характеристики перебігу захворювання доповнювали загальну картину. Екстрений характер операцій мав прямий, хоча й менш виражений зв'язок із летальністю ($r = 0,23$), що узгоджується з даними літератури про гірший прогноз у нестабільних хворих без можливості адекватної передопераційної оптимізації. Подібним чином, тривалість госпіталізації ($r = 0,34$) відображала тяжкий перебіг і більшу кількість

післяопераційних ускладнень, що зрештою впливало на кінцевий результат лікування.

Демографічні чинники та супутні захворювання мали більш слабкі асоціації. Вік пацієнтів продемонстрував прямий зв'язок із летальністю ($p = 0,29$), а ішемічна хвороба серця ($p = 0,21$), гіпертонічна хвороба ($p = 0,20$) та цукровий діабет ($p = 0,19$) показали лише обмежений внесок у підвищення ризику. Хронічне обструктивне захворювання легень ($p = 0,07$) та пневмонія в анамнезі, яка в окремих випадках не досягала статистичної значущості, мали тенденцію до несприятливого впливу, але сила їх асоціацій залишалася менш вираженою.

Таким чином, результати кореляційного аналізу свідчать, що госпітальна смертність у пацієнтів із перенесеним COVID-19 після клапанних операцій визначається передусім розвитком гострої серцевої, дихальної та ниркової недостатності. Додатковий вплив мають попередні респіраторні захворювання, лабораторні маркери ниркової дисфункції, низькі показники насосної функції серця та анемія. Екстремний характер втручань і тривалість госпіталізації відображають тяжкий перебіг захворювання та супутні ускладнення, тоді як вік і коморбідність відіграють другорядну роль, посилюючи базовий ризик. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що саме гострі органи дисфункції є найбільш стабільними та клінічно значущими предикторами летальності у цій когорті пацієнтів.

Обговорення

Пандемія COVID-19 суттєво трансформувала контекст хірургічного лікування клапанної патології серця. Дослідження останніх років доводять, що як активне інфікування, так і постковідні наслідки асоціюються зі значним підвищенням частоти ускладнень і летальності серед пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на клапанах серця [1,2,3]. В умовах пандемії хірурги були змушені адаптувати підходи до стратифікації ризику, термінів втручання та інтенсивності нагляду. Отримані нами результати підтверджують ці спостереження та додають нові клінічно значущі деталі до розуміння прогностичних факторів.

Одним із найпереконливіших результатів нашого аналізу стало виявлення достовірної асоціації між перенесеним COVID-19 та тяжкістю стану пацієнтів у післяопераційному періоді. Згідно з численними літературними джерелами, найбільшу небезпеку становлять хірургічні втручання, проведені в перші 6 тижнів після інфікування SARS-CoV-2 [4,5]. У нашій когорті летальність у таких пацієнтів перевищувала 30 %, що повністю узгоджується з даними COVIDSurg (летальність до 23,8 %) і дослідження Doglietto et al. (OR $\approx$ 9,5) [4,5,6]. Крім того, було виявлено, що ризик знижується після 8–12 тижнів від моменту інфікування — саме у ці терміни фіксувалися кращі показники виживання, що дозволяє підтвердити рекомендації щодо оптимального часу для хірургії [7,8].

Серед факторів, які виявились статистично значущими предикторами смерті, ключове місце посіли показники віку, тривалості госпіталізації, функції нирок та білкового статусу. Підтвердженням цього є дані

нашого дослідження, де пацієнти, які померли, мали вищий вік (65,05 проти 54,7 років, $p < 0,001$), нижчий рівень ШКФ до і після операції ($p < 0,05$), підвищений креатинін і сечовину, а також знижений білок ($p < 0,01$). Ці дані узгоджуються з висновками літератури, де хронічна ниркова недостатність визнається незалежним фактором ризику госпітальної летальності [9,10]. Гіпоальбумінемія, як негативний білок гострої фази, описана як значущий лабораторний маркер у публікаціях із Китаю та Іспанії [11,12].

Також варто звернути увагу на біомаркери деструкції тканин. Рівень лактатдегідрогенази на другу добу та МВ-КФК у нашій когорті був значно вищим серед померлих ($p < 0,01$), що узгоджується з концепцією цитокінового шторму, описаного в контексті важкого COVID-19 [11,13]. Ці дані доповнюють літературні спостереження про прогностичну цінність феритину, ЛДГ і D-димеру у тяжких випадках [11,14].

Дихальна недостатність виявилась одним з провідних компонентів летальності. У нашій когорті сатурація артеріальної крові мала тенденцію до зниження серед померлих, що клінічно відображало латентну дихальну недостатність. Це співзвучно з численними повідомленнями про гострий респіраторний дистрес синдром, які зумовлюють смертність до 38% при післяопераційному COVID [5,6]. У пацієнтів з COVID-анамнезом спостерігався підвищений ЦВД, знижений діурез, ацидоз (зниження HCO_3^- , BE), що вказує на поліорганну недостатність як один із патофізіологічних механізмів летальності [5,15].

Додатково було проаналізовано вплив місця інфікування COVID-19 на летальність. Найвищий ризик смертності спостерігався у пацієнтів, які перенесли COVID після операції (59,3 %), тоді як у пацієнтів із інфікуванням до госпіталізації летальність складала лише 4,35 %. У пацієнтів, що перенесли COVID як до, так і після операції, рівень летальності становив 25,0 %. Статистична достовірність цієї залежності була підтверджена результатами χ^2 -аналізу ($\text{Chi-square} = 36,64$; $p < 0,01$). Це дозволяє стверджувати, що інфікування післяопераційного періоду має найбільш фатальні наслідки для виживання [15].

Ще одним важливим чинником виявився ступінь тяжкості перенесеного COVID-19. У пацієнтів із тяжким перебігом інфекції летальність сягала 85 %, при легкому — лише 6,38 %, а при середньому — жодного летального випадку не зафіксовано. Pearson $\text{Chi-square} = 66,51$ ($p < 0,01$) підтвердив високу статистичну значущість цієї залежності. Це узгоджується з наявними даними про поліорганну недостатність, тривалу гіпоксію та мікросудинні ураження як ключові ланки тяжкого COVID-19 [15].

Таким чином, узагальнюючи дані літератури та власні результати, можна зробити висновок, що основними детермінантами госпітальної смертності після клапанної хірургії у пост-COVID пацієнтів є: старший вік, ниркова дисфункція, знижений білковий резерв, лабораторні ознаки системного ушкодження (ЛДГ, АСТ, МВ-КФК), дихальна і метаболічна недостатність, залишкові структурні ураження клапанів, ступінь тяжкості перенесеного COVID-19, а також момент інфікування щодо оперативного втручання. Всі ці чинники мають

бути враховані при стратифікації ризику та плануванні втручання. Наші дані підтримують сучасні рекомендації щодо необхідності відтермінування операцій на ≥ 8 –12 тижнів після COVID-19, особливо при наявності органних дисфункцій [7,8,11]. Створення стандартизованого протоколу передопераційного обстеження постковідних пацієнтів із врахуванням лабораторних, ехокардіографічних та функціональних критеріїв може знизити рівень госпітальної смертності та покращити загальний прогноз.

Висновки

1. Отримані результати свідчать, що госпітальна летальність після хірургічної корекції клапанних вад серця серед пацієнтів із перенесеним COVID-19 має багатофакторну природу та зумовлюється поєднанням клінічних, лабораторних і операційних чинників ризику. Найбільш вагомими предикторами негативного прогнозу стали старший вік, порушення функції нирок із достовірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, гіпопротеїнемія, а також підвищення біомаркерів тканинного ушкодження, зокрема лактатдегідрогенази, АСТ та МВ-КФК. Додатково доведено, що поява ознак дихальної і метаболічної недостатності в ранньому післяопераційному періоді є критичною ланкою патогенезу госпітальної смерті.

2. Аналіз перебігу COVID-19 показав вирішальне значення як тяжкості інфекції, так і моменту інфікування. Тяжкий перебіг супроводжувався летальністю до 85 %, тоді як при легкому перебігу вона становила лише 6,4 %, а при середньому – відсутня. Найгірший прогноз зафіксовано у пацієнтів, які інфікувалися SARS-CoV-2 після хірургічного втручання: у цій когорті госпітальна смертність досягала 59,3 %, що свідчить про критичне виснаження компенсаторних резервів організму. Натомість у пацієнтів, які перенесли COVID-19 до госпіталізації, рівень летальності залишався відносно низьким (4,35 %).

3. Окреме значення мало поєднання COVID-19 із легенежними ускладненнями. Активна пневмонія у періопераційному періоді асоціювалася з летальністю 45,2 %, тоді як її відсутність фактично виключала несприятливий результат. Виявлений зв'язок між наявністю гідротораксу, дистрес-синдрому та розвитком гострої дихальної недостатності підтверджує, що респіраторний компонент є одним із провідних механізмів смерті в цій когорті.

4. Аналіз операційних даних підкреслив, що екстрений характер втручання майже вдвічі підвищує ризик госпітальної смерті (38,9 % проти 15,9 % при планових операціях). Це відображає як тяжкий початковий стан пацієнтів, так і відсутність часу на передопераційну оптимізацію. Водночас такі фактори, як маса тіла, зріст чи окремі хронічні коморбідності (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ХОЗЛ), не продемонстрували достовірного самостійного впливу на кінцевий результат, хоча могли виступати модифікуючими чинниками.

5. Узагальнено, госпітальна смертність у постковідних пацієнтів після хірургії клапанів серця визначається насамперед гострими декомпенсаційними станами – серцевою, нирковою та дихальною недо-

статністю, – що поєднуються із біохімічними змінами, які відображають поліорганну дисфункцію. Найбільшу прогностичну значущість мають тяжкий перебіг COVID-19 та інфікування у післяопераційному періоді.

6. Таким чином, оптимізація хірургічного менеджменту пацієнтів із перенесеним COVID-19 повинна ґрунтуватися на персоналізованій стратифікації ризику, яка враховує лабораторні маркери органної функції, характер перебігу інфекції та час від моменту інфікування до операції. Відтермінування втручання щонайменше на 8–12 тижнів після перенесеного COVID-19, особливо у випадках тяжкого перебігу чи наявності органних дисфункцій, є патогенетично обґрунтованим і здатне знизити рівень госпітальної смертності.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 02.09.2025

Схвалено до друку / Accepted: 24.09.2025

Відомості про авторів:

Косован Д. М., лікар кардіохірург, аспірант денної форми навчання, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0009-4623-9846

Крикунов О. А., д-р мед. наук, зав. відділу хірургічного лікування інфекційного ендокартиту, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-7769-458X

Лазоришинець В. В., д-р мед. наук, професор, академік НАН України, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-1748-561X

Руденко К. В., д-р мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з науково-координаційної роботи, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-1508-9293

Information about the authors:

Kosovan D. M., Cardiac Surgeon, Full-Time Postgraduate Student, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Krykunov O. A., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Surgical Treatment of Infective Endocarditis, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Lazoryshynets V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director of National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Deputy Director for Scientific Coordination of the National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.



Дмитро Косован (Dmytro Kosovan)
dima.kosovan.gm@gmail.com

References

1. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396(10243):27-38. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31182-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31182-X). Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10246):238. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31350-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31350-7)
2. Amzallag E, Panchadsaram T, Girard M, Lecluyse V, Couture E, D'Aragon F, et al. Pulmonary complications and mortality among COVID-19 patients undergoing a surgery: a multicentre cohort study. *BMJ Open*. 2024;14(11):e090158. doi: [10.1136/bmjopen-2024-090158](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-090158)
3. Xu F, Bai Y, Xie F, Liu D, Wang Z, Wang S. Postoperative morbidity and mortality of patients with COVID-19 undergoing cardiovascular surgery: an inverse propensity-weighted study : Postoperative outcomes of patients undergoing cardiovascular surgery during the COVID-19 pandemic. *BMC Anesthesiol*. 2024;24(1):98. doi: [10.1186/s12871-024-02445-5](https://doi.org/10.1186/s12871-024-02445-5)
4. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(6):748-58. doi: [10.1111/anae.15458](https://doi.org/10.1111/anae.15458)
5. Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, Lussardi GL, Domenicucci M, Vecchiarelli L, et al. Factors Associated With Surgical Mortality and Complications Among Patients With and Without Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg*. 2020;155(8):691-702. doi: [10.1001/jamasurg.2020.2713](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2713)
6. Tamargo DM, Gutiérrez IE, Amat Santos JJ, Oteo Domínguez JF, Rivero Crespo F, MartínezSellés M, et al. Prevalencia y mortalidad del COVID19 en pacientes portadores de prótesis aórtica percutánea. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(Suppl 1):596.
7. Bryant JM, Boncyk CS, Rengel KF, Doan V, Snarskis C, McEvoy MD, et al. Association of Time to Surgery After COVID-19 Infection With Risk of Postoperative Cardiovascular Morbidity. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2246922. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.46922](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.46922)
8. Grant MC, Lothar SA, Engelman DT, Hassan A, Atluri P, Moosdorf R, et al. Surgical Triage and Timing for Patients With Coronavirus Disease: A Guidance Statement from The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*. 2022;114(2):387-93. doi: [10.1016/j.athoracsurg.2022.05.001](https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2022.05.001)
9. Zhang T, Li Z, Mei Q, Walline JH, Zhang Z, Liu Y, et al. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1450470. doi: [10.3389/fcvm.2025.1450470](https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1450470)
10. Fattouch K, Corrao S, Augugliaro E, Minacapelli A, Nogara A, Zambelli G, et al. Cardiac surgery outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case-series report. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(3):1085-92.e3. doi: [10.1016/j.jtcvs.2020.09.138](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.09.138)
11. Georgakopoulou VE, Basoulis D, Voutsinas PM, Papageorgiou CV, Eliadi I, Karamanakos G, et al. Biomarkers predicting the 30day mortality of patients who underwent elective surgery and were infected with SARS-CoV2 during the postoperative period: A retrospective study. *Exp Ther Med*. 2022;24(5):693. doi: [10.3892/etm.2022.11629](https://doi.org/10.3892/etm.2022.11629)
12. [Interventional Cardiology Association of the Spanish Society of Cardiology]. TAVI Registry Data, Spain. ACI SEC Activity Registries [Internet]. Spanish. Available from: <https://www.aci-sec.es/index.php/registros-y-trabajos-cientifico/registros-de-actividad>
13. Shao CC, McLeod MC, Thogaripally S, Mugavero MJ, Gleason LT, Dos Santos Marques IC, et al. Increased Risk of Postoperative Mortality Associated With Prior COVID-19 Infection. *Am J Prev Med*. 2022;63(1 Suppl 1):S75-S82. doi: [10.1016/j.amepre.2022.01.035](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.01.035)
14. Wang X, Gao H, Zhang Z, Deng C, Yan Y, Shi T. Effect of the COVID-19 pandemic on complications and mortality of patients with cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):361. doi: [10.1186/s13019-021-01744-z](https://doi.org/10.1186/s13019-021-01744-z)
15. Visvabharathy L, Berian JR, Alverdy JC. Long COVID May Have LongTerm Impact on Surgery. *Bull Am Coll Surg*. 2024;109(5).

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID 19) при вагітності: патоморфологічні ультраструктурні зміни плаценти

Т. В. Савчук^{1,A,B,C,D,E,F}, І. В. Лещенко^{1,C,D,E}, В. В. Васлович^{2,A,C,D,E},
О. Г. Черненко^{1,B,C,E}, Т. А. Малишева^{2,E,F}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Державна установа «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити ультраструктурні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної в другому та третьому триместрах гестації.

Матеріали та методи. Досліджували плаценту (n = 128) при COVID-19 у вагітної з позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2. I група – плацента при народженні живого плода (n = 94; гестаційний вік (тиждень) – 40 ± 2) та II група – при антенатальній асфіксії плода в терміні гестації – 33 ± 4; (n = 34). З урахуванням тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу між діагностуванням COVID-19 у матері та пологами) були сформовані підгрупи: в I.1 (n = 54) та II.1 (n = 12) постковідний інтервал склав 5–16 тижнів; та в I.2 (n = 40) та II.2 (n = 22) – 1–4 тижні. Для порівняння даних досліджували плаценту при фізіологічних пологах до епідемії COVID-19 (n = 50; гестаційний вік – 39 ± 1). Застосовувалися макроскопічний, мікроскопічний, електронно-мікроскопічний (ЕМ), морфометричний та статистичний методи дослідження.

Результати. У 100 % спостережень спостерігався плацентит та ознаки ендотеліальної дисфункції, пошкодження мікроциркуляторного русла. В гострому періоді COVID-19 виявлялися набряк цитоплазми ендотеліальних клітин, руйнування клітинних мембран, апоптоз ядер; набряк строми ворсин хоріона, звуження просвіту судин, деструктивні зміни телочитів (ТЦ). Зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу в групі I – зменшувалися прояви плацентиту, набряк, відновлювалися функціональна активність ендотелію та просвіт судин; в групі II – виявлялися артеріолосклероз, стромальний фіброз та затримка росту хоріона.

Висновки. Вплив SARS-CoV-2 у всіх групах спричиняла набряк та необоротні зміни ендотеліальних клітин судин ворсин хоріона в гострому періоді хвороби. Морфогенез плацентарної дисфункції зумовлений SARS-CoV-2: ендотеліальна дисфункція, порушення мікроциркуляції, запальна інфільтрація, набряк строми термінальних ворсин з подальшим фіброзом, зменшення просвіту судин та відсотку вільного міжворсинчастого простору. Розлади мікроциркуляції та набряк ворсин строми при COVID-19 призводили до деструктивних змін телочитів, що обмежує можливість адекватного ангиогенезу й регуляції тону судин незрілих проміжних ворсин. Необоротні зміни ТЦ, їх фібробластичне диференціювання з подальшим фіброзом строми стовбурових і проміжних ворсин призводили до затримки формування термінальних ворсин хоріона.

Ключові слова:

COVID-19, SARS-CoV-2, вагітність, плацента, ворсини хоріона, телочити.

Патологія. 2025.

T. 22, № 3(65).
С. 187-199

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: pathomorphological ultrastructural changes of the placenta

T. V. Savchuk, I. V. Leshchenko, V. V. Vaslovych, O. H. Chernenko, T. A. Malysheva

Aim. To investigate ultrastructural changes in the placenta of pregnant women with COVID-19 during the second and third trimesters of gestation.

Materials and methods. A total of 128 placentas from pregnant women with a confirmed positive PCR test for SARS-CoV-2 RNA were examined. Group I – placentas after live births (n = 94; gestational age 40 ± 2 weeks). Group II – placentas after antenatal fetal death (n = 34; gestational age 33 ± 4 weeks). Based on the post-COVID interval (the time between maternal COVID-19 diagnosis and delivery), the following subgroups were formed: in I.1 (n = 54) and II.1 (n = 12), the post-COVID interval was 5–16 weeks; and in I.2 (n = 40) and II.2 (n = 22), it was 1–4 weeks. For comparison, placentas from physiological deliveries before the COVID-19 pandemic were analyzed (n = 50; gestational age 39 ± 1 week). Macroscopic, microscopic, electron microscopic, morphometric, and statistical analyses were performed.

Results. Results. In 100 % of cases, placentitis, endothelial dysfunction, and microcirculatory damage were observed. During the acute phase of COVID-19, cytoplasmic edema of endothelial cells, disruption of cell membranes, and nuclear apoptosis were detected, along with stromal edema of chorionic villi, narrowing of vascular lumina, and destructive changes in telocytes (TCs). With a longer post-COVID interval, Group I showed a decrease in placentitis and stromal edema, as well as restoration of endothelial function and vascular lumina. In Group II, however, arteriosclerosis, stromal fibrosis, and impaired villous maturation were identified.

Keywords:

COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, placenta, chorionic villi, placental telocytes.

Pathologia.

2025;22(3):187-199

Conclusions. The effect of SARS-CoV-2 in all groups caused edema and irreversible changes in the endothelial cells of chorionic villous vessels during the acute phase of the disease. The morphogenesis of SARS-CoV-2-induced placental dysfunction involved endothelial dysfunction, impaired microcirculation, inflammatory infiltration, stromal edema of terminal villi followed by fibrosis, narrowing of vascular lumina, and a reduction in the proportion of free intervillous space. Microcirculatory disturbances and stromal villous edema in COVID-19 led to destructive changes in TCs, thereby limiting adequate angiogenesis and regulation of vascular tone in immature intermediate villi. Irreversible alterations of TCs, their fibroblastic differentiation, and subsequent stromal fibrosis of stem and intermediate villi resulted in a reduced number of terminal villi and a dissociated disordered villous maturation.

Плацента є тимчасовим органом з відсутністю іннервації [1]. Структурною одиницею плаценти є коти-ледон – розгалуження стовбурової ворсини хоріона на проміжні та термінальні [2]. Адекватна перфузія забезпечується станом судин ворсин хоріона та вільним міжворсинчастим простором [3]. Збудник коронавірусної інфекції (COVID-19) – SARS-CoV-2 зв'язується з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту II типу (ACE2) [4], який присутній в плаценті в ендотелії судин. Спричинена SARS-CoV-2 активація ендотелію призводить до спазму судин, порушення реології крові та мікроциркуляції як в судинах ворсин хоріона, так і в міжворсинчастому просторі (МП) [5,6]. Роль міжклітинної комунікації в плаценті відводять ТЦ (інтерстиціальні клітини Кахалія) завдяки теплоподіям [1,7]. ТЦ беруть участь в передачі сигналу до плацентарних міофібробластів – генератора оксида азоту, який забезпечує тонус гладких м'язів [8]. ТЦ обумовлюють регенерацію тканин, ангіогенез та перешкоджають ендотеліальній дисфункції [9]. ТЦ утворюють функціональний зв'язок з періцитами, ендотеліальними клітинами, колагеновими волокнами та судинами [1]. Ураження структур плаценти SARS-CoV-2 спричиняє плодову та материнську мальперфузію [10], та стає причиною плацентарної недостатності [11], виявлення патогенетичних механізмів якої спонукало нас провести дослідження.

Мета роботи

Дослідити ультраструктурні зміни плаценти при COVID-19 при вагітності в другому та третьому триместрах гестації.

Матеріали і методи дослідження

Досліджували плаценту ($n = 128$) при COVID-19 у вагітної з позитивним результатом ПЛР на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2. I група – плацента при народженні живого плода ($n = 94$; гестаційний вік, тиждень – 40 ± 2) та II група – при антенатальній асфіксії плода в терміні гестації – 33 ± 4 ; ($n = 34$). З урахуванням тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу між діагностуванням COVID-19 у матері та пологами) були сформовані підгрупи: I.1 ($n = 54$) та II.1 ($n = 12$) – постковідний інтервал склав 5–16 тижнів; та I.2 ($n = 40$) та II.2 ($n = 22$) – 1–4 тижні. Для порівняння даних досліджували плаценту при фізіологічних пологах до епідемії COVID-19 ($n = 50$; гестаційний вік 39 ± 1). Матеріал був відібраний у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України за період 2020–2022 роки згідно з договором.

Робота проведена з дотриманням біоетичних норм, що регламентовані Гельсінською декларацією прав людини (1964 рік), Конвенцією Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 рік), а також чинним законодавством України. Дослідження схвалені комісією з питань біоетичної експертизи Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол від 29.03.2021 року № 144). Від пацієнтів отримана письмова інформована згода на дослідження.

Застосовувалися макроскопічний, мікроскопічний, електронно-мікроскопічний (ЕМ), морфометричний та статистичний методи дослідження. Зрізи забарвлювали гістологічними загальноприйнятими методиками, методом MSB та імуногістохімічно із застосуванням моноклональних мишиних антитіл проти CD34 (Thermo Fisher Scientific, США) в робочих розведеннях. Для візуалізації повного гістологічного зрізу тканин проводили комп'ютерне дослідження оцифрованих слайдів за допомогою цифрового сканера Panoramic DESK DW II [12]. Кількісні відмінності ворсин хоріона (судини, строма) та МП виявляли за допомогою сервісу ONLINE JPG TOOLS, що визначає у фото піксельно відсоток кольору, який є відсотком площі досліджуваної структури [13]. Для цього у графічному редакторі Microsoft Paint зафарбовували гістологічні структури, що досліджувались, у колір, який відрізнявся від кольорів гістологічного забарвлення структур на фото (судини – в чорний, фон – у зелений колір) з наступним завантаженням архівних фото ($\times 630$, $\times 1800$) у форматі JPEG в сервіс. Для обчислення щільності синцитіальних вузликів використовували метод кількісної планіметрії [14].

Ультраструктурні зміни у термінальних ворсин хоріона вивчалися за допомогою ЕМ. Забір фрагментів тканини плаценти розміром 1–2 мм³ проводили відразу після пологів, фіксували в суміші 4 % параформальдегіду («Aldrich», Німеччина), 2,5 % глутаральдегіду («Raaral», Угорщина) і на 0,1 М какодилатному буфері pH 7,4 («Agar scientific», Німеччина) з наступною дофіксацією в 1 % розчині чотириокису осмію («Agar scientific», Німеччина) [15], зневоднювали в зростаючих концентраціях етанолу і оксипропілену та заливали в суміш епоксидних смол (епон-аралдит, «Fluka», Швейцарія) за стандартними методиками електронної мікроскопії. Ультратонкі зрізи товщиною 70 нм виготовлялись на ультратомі LKB (Швеція). Для підвищення контрасту їх забарвлювали стандартними методом Reynolds [16] і продивлялись в електронному мікроскопі ПЕМ 100-1 («SELMi», Україна) за прискорювальної напруги 75 кВ.

Статистичний аналіз результатів виконували з використанням програми SPSS IBM v.22 (Armonk, NY, USA), ліцензія НМУ імені О. О. Богомольця № 128 від 01.08.2016 р. Для статистичної обробки даних

Таблиця 1. Гестаційний вік, тяжкість COVID-19 та патоморфологічні зміни плаценти у вагітних жінок з COVID-19

Показник, одиниці вимірювання		COVID-19				Група порівняння, n = 50	p
		Живонародження (група I), n = 94		Аntenатальна асфіксія (група II), n = 34			
		I.1, n = 54	I.2, n = 40	II.1, n = 12	II.2, n = 22		
Термін вагітності, тиждень		40 (38–42)	40 (39–41)	36 (34–37)*	31 (30–34)*	40 (39–40)	p < 0,001
COVID-19: важкість перебігу; n (%) [95 % ДІ]	Легкий	45 (47,8) [37,8–58,1]		14 (41,2) [24,9–58,5]		–	p = 0,7
	Середньоважкий	40 (42,6) [32,7–52,8]		13 (40,6) [23,9–58,6]		–	p = 0,7
	Важкий	9 (9,6) [4,4–16,4]		7 (20,6) [8,5–36,2]		–	p = 0,2
Патоморфологічні зміни							
Стази, тромбози, крововиливи; n (%) [95 % ДІ]		50 (92,6) [84,0–98,1]	40 (100) [95,3–100,0]	9 (75) [44,4–95,8]*	22 (100) [91,7–100,0]*	–	p ₂₋₃ = 0,04
Інфаркти; n (%) [95 % ДІ]		51 (94,4) [86,6–99,0]*	14 (35) [20,8–50,8]	12 (100) [84,1–100,0]*	11 (50) [28,50–71,52]	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Проліферація м'язового шару артеріол стовбурових ворсин; n (%) [95 % ДІ]		35 (64,8) [51,5–77,1]	33 (82,5) [68,9–92,8]*	4 (33,3) [8,6–64,6]	10 (45,5) [24,5–67,3]	–	p < 0,001
Артеріосклероз; n (%) [95 % ДІ]		8 (24,1) [13,5–36,6]	0 (0,0) [0,0–4,7]	12 (100) [84,1–100,0]*	0 (0,0) [0,0–8,3]	–	p <0,001
Кількість термінальних ворсин ¹		16 [10; 25]*	25 [21; 29]	10 [8; 12] *	5 [3; 8]*	25 [20; 30]	p < 0,001
Набряк строми термінальних ворсин, n (%) [95 % ДІ]; % строми		52 (96,3) [89,5–99,7] 51,4 % [47,2 %; 58,8 %]*	40 (100) [95,3–100,0] 72,5 % [65,7 %; 78,8 %]*	11 (91,7) [67,1–100,0]; 83,5 % [75,61 %; 89,69 %]*	n = 22 100 [91,7–100,0]; 85,23 % [80,4 %; 89,83 %]*	0 0 [0,0–3,8]; 32,1 % [26,1 %; 39,8 %]	p < 0,001
Звуження просвіту судин термінальних ворсин, n (%) [95 % ДІ]; % судин		52 (96,3) [89,5–99,7]; 45,4 (40,6–48,7)*	40 (100) [95,3–100,0]; 29,3 (25,7–34,8)*	12 (100) [84,1–100,0] 16,40 (10,35–24,38)*	21 (91,7) [67,1–100,0]; 14,72 (10,20–19,50)*	0 (0) [0,0–3,8]; 67,40 (58,76–73,80)	p <0,001
Плацентит							
Хоріоамніоніт n (%) [95 % ДІ]		50 (92,6) [84,0–98,1]	40 (100) [95,3–100,0]	3 (25) [2–55]	22 (100) [91,7–100,0]	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Інтервілузит n (%) [95 % ДІ]		4 (7,4) [1,9–16,0]	11 (27,5) [14,6–42,7]	0 [0,0–14,6]	22 (100)* [91,7–100,0]		p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Базальний децидуїт, n (%) [95 % ДІ]		52 (96,3) [89,5–99,7]	40 (100) [95,2–100,0]	8 (72,7) [40,1–95,5]	22 (100) [91,7–100,0]		
Синцитіальні вузлики ¹ , щільність		4,6 [3; 6]	12,4 [11; 14]*	1,69 [1; 3]*	3,6 [2; 5]	5,9 [5; 7]	p < 0,001
Міжворсинчастий простір, %		38,7 (23,0–62,8)*	26,45 (20,7–33,8)*	49,5 (44,4–55,2)	21,7 (16,4–26,4)*	44,8 (40,5–49,8)	p < 0,001

*: p < 0,001 (Kruskal–Wallis test); ¹: кількість термінальних ворсин хоріона в одному полі зору при збільшенні мікроскопа 400.

застосовували методи варіаційної статистики. Для множинного порівняння між групами середніх значень використовували непараметричний Kruskal–Wallis test [17]. Кількісні дані наведені у форматі медіана з нижнім та верхнім квартилями (Me [Q1; Q3]). Відмінності вважали статистично значущими при p < 0,05.

Результати

Вивчалися патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної (табл. 1). Спостерігалось зниження гестаційного віку у II групі порівняно з I групою та групою порівняння. Важкість перебігу COVID-19 у вагітної в I групі була легкою у 45 (47,8 %) випадках, середньо тяжкою у 40 (42,6 %) випадках та тяжкою у 9 (9,6 %) випадках. При антенатальній асфіксії плода у 14 жінок (41,2 %) був легкий перебіг COVID-19; 13 (40,6 %) перенесли захворювання середньої тяжкості та тяжка форма – 7 (20,6 %) випадків. Незважаючи на дещо вищу кількість спостережень з тяжким перебігом COVID-19 в II групі порівняно з I групою, статистично значущої різниці між групами не виявлено. В I групі оцінку за шкалою Апгар 8–9 балів (нормальний стан) отримали 66 (70,2 %) новонароджених. Оцінку 7–8 балів (легкий дистрес) отримала 22 дитини (23,4 %), оцінка 6–7 балів – п'ять дітей (5,3 %), одне немовля (1,1 %) було оцінено в 3–4 бали (тяжкий дистрес).

При цьому не спостерігалось статистично значущого зв'язку між тяжкістю COVID-19 у вагітної та станом плода при народженні (табл. 1).

При макроскопічному дослідженні плаценти основних груп в гострому періоді COVID-19 в 100 % спостерігалися виражені дисциркуляторні розлади (табл. 1): повнокрів'я (рис. 1), крововиливи в кісти (рис. 1А, В, Г), в МП (рис. 1Б, Д). При цьому інтенсивність та розповсюдженість крововиливів переважала у підгрупі II.2 (рис. 1А). Привертав увагу темно-вишневий колір крові в місцях крововиливів, який ми вважали за опосередковану ознаку COVID-19, що пояснюється активацією фібринолізу.

Через гостре порушення кровообігу в підгрупах I.2 та II.2 були наявні виключно червоні інфаркти. Зі збільшенням постковідного інтервалу вираженість прояву дисциркуляторних порушень зменшувалася (групи I.1 та II.1), спостерігалися червоні та білі інфаркти (рис. 1А). Збільшення кількості останніх пояснювали організацією червоних інфарктів та відкладенням фібриноїду в міжворсинчастому просторі (підгрупи I.1, II.1) (рис. 3Б, В, Г) зі зменшенням його вільного відсотка (табл. 1; рис. 1Д; рис. 2Б, Г).

Блідий вигляд (рис. 3А) та в'яла консистенція відрізняла плаценту підгрупи II.2 з наявним генералізованим інтервілузитом (рис. 3Б, В), що у 22 (100 %) був причиною внутрішньоутробної загибелі плода. У

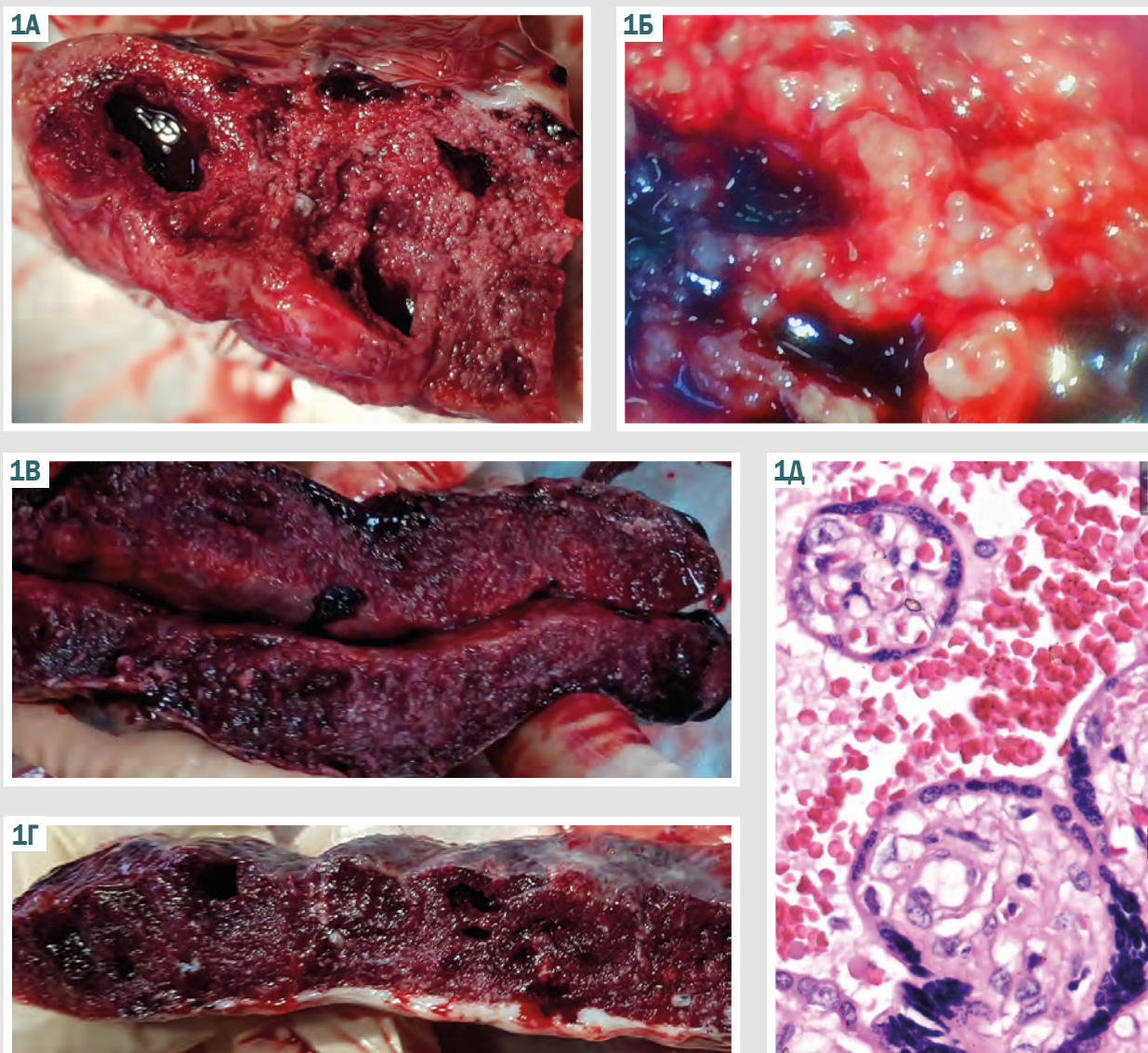


Рис. 1. Патоморфологічні зміни при COVID-19 у гострому періоді хвороби у вагітній. Червоні інфаркти плаценти. **А, В, Г:** вигляд на розрізі. **А:** плацента при антенатальній асфіксії плода на 36 тижні гестації. На розрізі численні кісти з крововиливами. Хворіла на COVID-19 з 35 тижня гестації (перебіг середньої тяжкості, підвищення температури до 37,2–38 °С). **В:** плацента живонародженого плода на 40 тижні гестації, 7–8 балів за шкалою Апгар; у вагітної важкий перебіг хвороби з двобічною пневмонією на 38–39 тижнях. **Г:** плацента живонародженого плода на 41 тижні гестації, 7–8 балів за шкалою Апгар; у вагітної легкий перебіг хвороби на 31–32 тижнях; без температури, болі в суглобах, втрата нюху, смаку. **Б, Д:** крововиливи в між ворсинами хоріона; **Б** ×5; **Д** ×760.

підгрупі І.2 вогнищевий інтервілузит (рис. 3Г, стрілка) зустрівся у 11 (27,5 %). Запальна інфільтрація в МП у підгрупах І.2 та ІІ.2 також призводила до зменшення відсотку вільного МП (табл. 1; рис. 3Б, В).

Основні підгрупи відрізнялися кількістю термінальних ворсин (табл. 1). В підгрупі І.2 кількість останніх була такою як і в групі порівняння (25 ± 4), що пояснювалося сформованим хоріоном на момент інфікування вагітної (рис. 4Б, Г). В інших підгрупах кількість термінальних ворсин зменшувалася (рис. 4В). У підгрупі ІІ.2 це обумовлювалося незавершеним формуванням ворсинчастого хоріона (рис. 4А). У підгрупах І.1 та ІІ.1 зменшена кількість термінальних ворсин пояснювалася пошкодженням стовбурових та напівстовбурових ворсин, що є джерелом для утворення термінальних ворсинок (рис. 4В).

В гострому періоді COVID-19 спостерігалася проліферація гладком'язових волокон артеріол стовбурових ворсин хоріона (рис. 5А, В; табл. 1). Просвіт судини був зменшений. Зі збільшенням тривалості постковідного проміжку відмічалася відновлення просвіту судини (підгрупа І.1) (рис. 5Б) або його облітерація – артеріолосклероз, який в 100 % виявлявся в підгрупі ІІ.1 (рис. 5Г). Також методом MSB виявлялося фіброзування стромі стовбурових та проміжних ворсин хоріона. Вона набувала блакитного кольору, що свідчить про велику кількість сполучнотканинних волокон (рис. 4Б). ЕМ виявлялося відкладення фібрину, мукоїдні та фібриноїдні зміни колагенових волокон, що проявилася порушенням їх компактності та втратою поперечної посмугованості, гомогенізацією та руйнуванням відповідно (рис. 5Е, Ж, З). В стромі

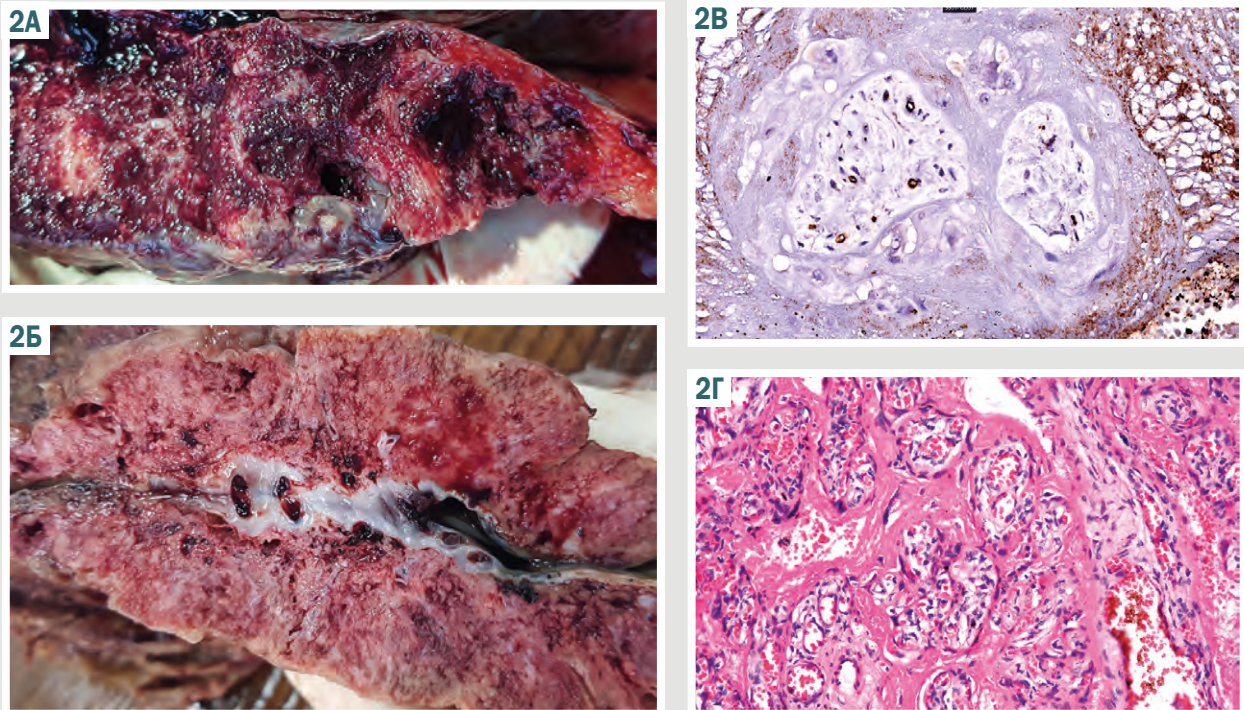


Рис. 2. Патоморфологічні зміни при COVID-19 у вагітної. **А:** плацента живонародженого плода на 38 тижні гестації, 7–8 балів за Апгар; у вагітної легкий перебіг хвороби на 19–20 тижнях. Червоні та білі інфаркти плаценти. **Б:** плацента при антенатальній загибелі плода на 36 тижні, COVID-19 на 32–33 тижні, перебіг середньої тяжкості. **Б, Г:** ворсини, оконтуровані фібриноідом. **Б:** зменшені кількість та просвіт судин ворсин хоріона; CD34, $\times 400$. **Г:** ГЕ, $\times 200$.

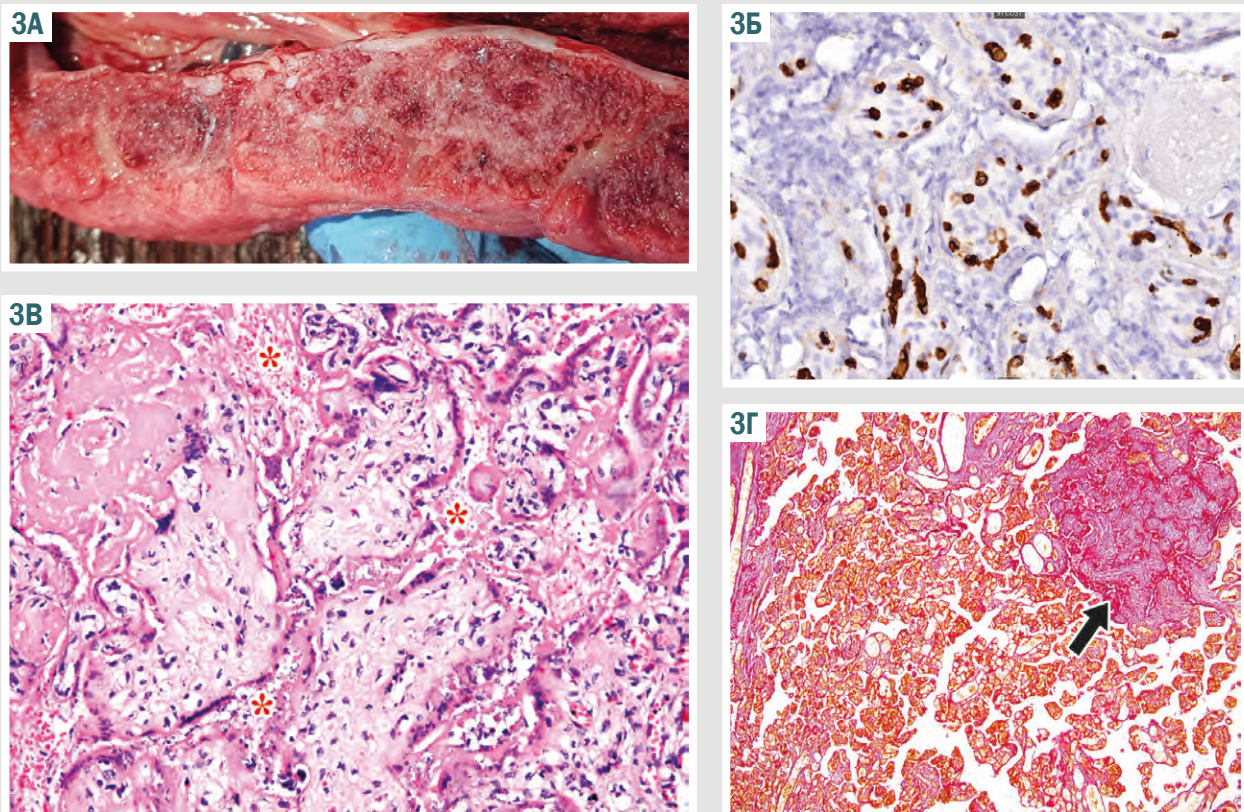


Рис. 3. Патоморфологічні зміни при COVID-19 у гострому періоді хвороби у вагітної. **А:** макроскопічні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода на 30 тижні гестації: тім'яний вигляд, бліда, в'яла. COVID-19 у вагітної з 29 тижня гестації (легкий перебіг, підвищення температури до 37°C). **Б, В:** інтервілузит: лейкоцити, фібрин у МП (*), **Б:** зменшений просвіт судин термінальних ворсин; CD34, $\times 400$. **В:** ворсини, оконтуровані фібриноідом; ГЕ, $\times 200$. **Г:** вогнищевий інтервілузит в плаценті живонародженого плода на 35 тижні гестації: молодий фібрин червоного кольору (стрілка) та лейкоцити між ворсинами хоріона, велика кількість близько розташованих термінальних ворсин, ангіоматоз; MSB, $\times 40$.

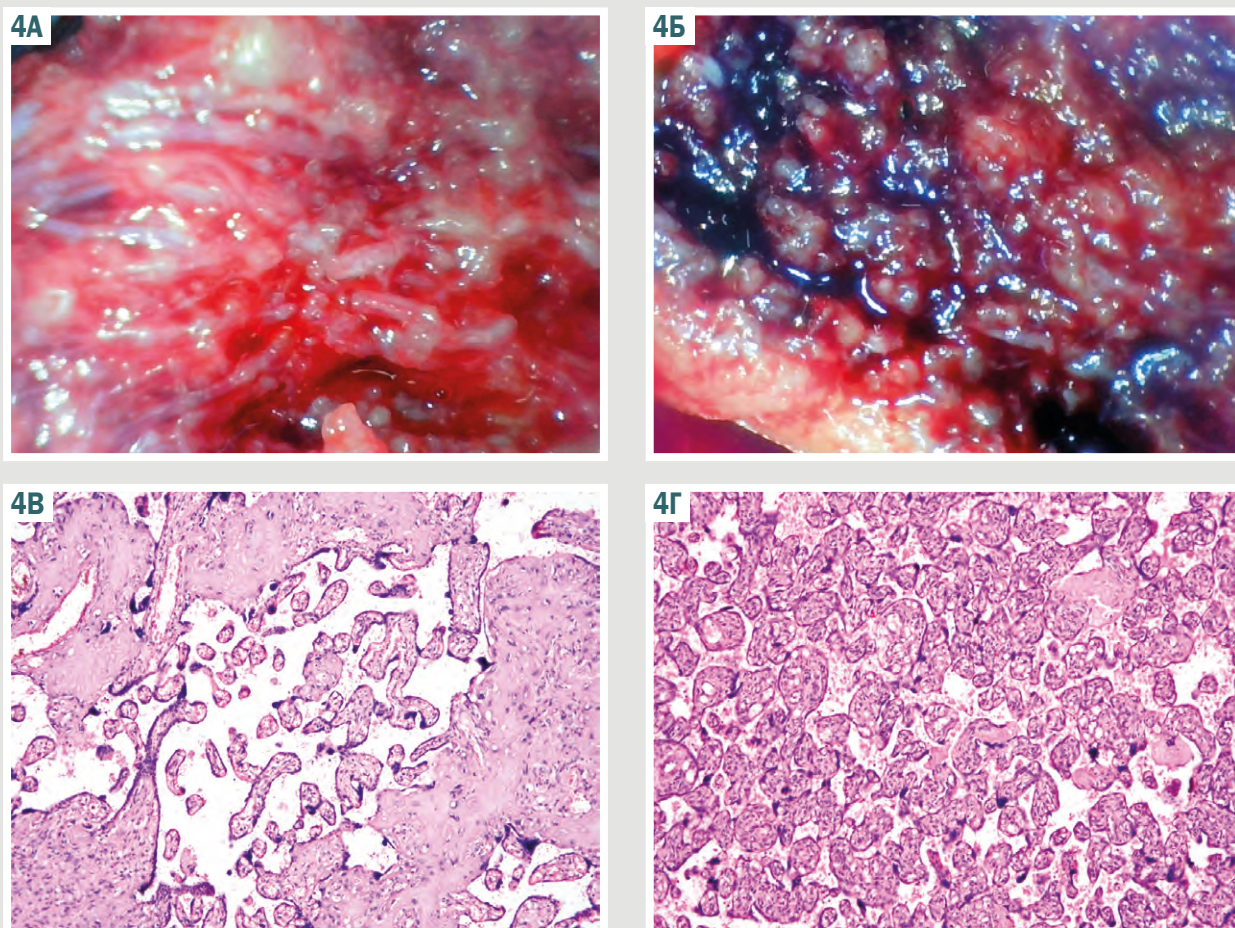


Рис. 4. Структурні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної (Б–Г). **А:** ворсини хоріона в терміні вагітності 19–20 тижні (група порівняння), переважають незрілі проміжні ворсини. **Б:** плацента в терміні гестації 39 тижнів, крововиливи між сформованими термінальними ворсинами хоріона. **В, Г:** плаценти живих плодів при доношеній вагітності (COVID-19 на 19–20 тижні та 36–37 тижнях відповідно). **А, Б** ×5. **В, Г** – ГЕ, ×100.

ворсин відмічалася збільшення кількості колагенових волокон у підгрупі І.1 (рис. 5Е, 3) проти І.2 (рис. 5Д). Серед сполучнотканинних волокон виявлялися ТЦ – інтерстиціальні клітини з веретеноподібними ядрами та довгими відростками (телоподіями) [7,8,9]. Розташовувалися клітини біля судин (рис. 5Д) або під базальною мембраною синцитіотрофобласта (рис. 5Д). В гострому періоді COVID-19 ядра ТЦ були апоптично змінені з нерівними контурами, маргіналізацією та конденсацією хроматину, оточені тонким шаром цитоплазми (рис. 5Е, Ж, 3). В цитоплазмі телоподій визначалися ділянки просвітленої цитоплазми, вакуолі (рис. 5Д, 3, рис. 7Ж, Е), набряк мітохондрій. Відмічалася фрагментація відростків, зменшення довжини телоподій. В підгрупі І.1 відростки ТЦ були стовщені (рис. 5Е). Кількість колагенових волокон в стромі ворсини навколо клітин збільшувалася зі збільшенням тривалості постковідного проміжку (рис. 5Е), що може свідчити про трансформацію ТЦ в фібробласти (рис. 5Ж).

В стромі термінальних ворсин хоріона в основних групах спостерігався набряк (рис. 6А, Б; рис. 7А, В, Д), що призвело до збільшення відсотку стромы (табл. 1). При цьому відсоток судин в термінальній ворсині був зменшений за рахунок звуження просвіту

судин. Найменший показник виявився в основних групах в гострому періоді хвороби (рис. 6А, Б). Зі збільшенням постковідного інтервалу у підгрупі І.1 набряк зменшувався, про що свідчило зменшення відсотка стромы термінальних ворсинок порівняно з підгрупами І.2, ІІ.1 та ІІ.2. При цьому просвіт судин відновлювався, що проявлялося збільшенням відсотку судин у ворсині (рис. 7Б, Г, Е). У підгрупі ІІ.1 судини розташовувалися ближче до центру ворсини (рис. 5Б), що є характерною ознакою для плаценти низького гестаційного віку [18]. У підгрупі І.2 більш центральне розташування судин пов'язано з набряком (рис. 6А), а у підгрупах І.1 та ІІ.1 з фіброзуванням стромы (рис. 5В, Г). В обох випадках товщина васкулосинцитіальної мембрани збільшувалася.

При ЕМ при COVID-19 у вагітної (рис. 3Г, Д) в звуженому просвіті судини виявлялися агреговані еритроцити (рис. 6А, В, Ж; рис. 7А, Б). В гострому періоді хвороби спостерігався тромбоз – зруйновані еритроцити перекривали просвіт судини (рис. 6З, Ж). Відмічався набряк цитоплазми, просвітлення цитоплазми ендотеліальних клітин підгрупи І.2 (рис. 6В, Д, Ж). Кількість цитоплазматичних ультраструктур зменшувалася. Наявні розриви клітинних мембран (рис. 2А, Д, Ж). В судинах підгрупи І.1 маргінальні частини

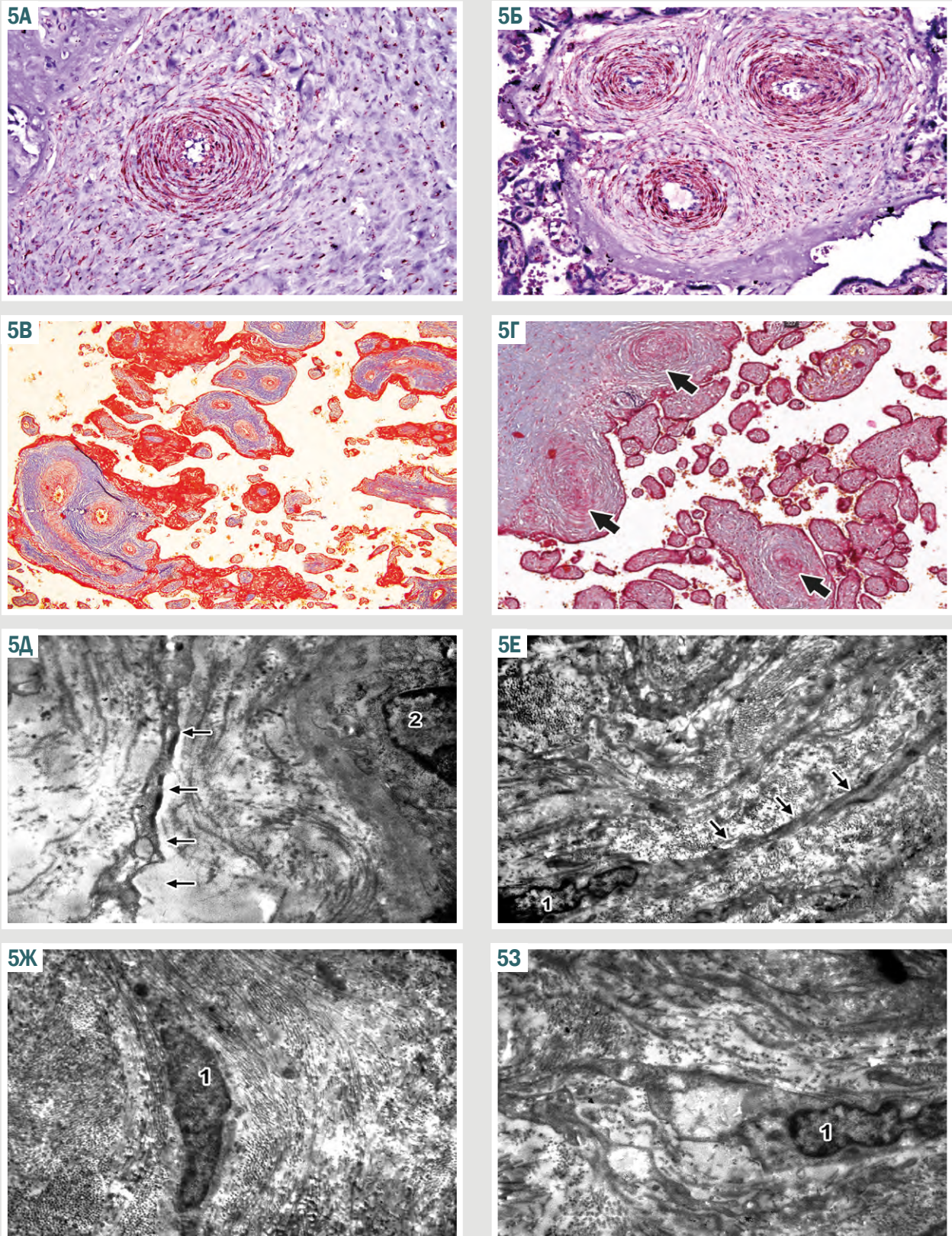


Рис. 5. Мікроскопічні та електронно-мікроскопічні зміни плаценти при COVID-19 при вагітності в основних групах. **А, Д, Ж:** підгрупа І.2. **Б, Е, З:** підгрупа І.1. **А, Б, Д-З:** фрагменти напівстовбурової ворсини. **А:** проліферація гладких м'язів стінки зі звуженням просвіту судини в гострому періоді хвороби. **Б:** відновлення просвіту судини зі збільшенням постковидного інтервалу. **А, Б:** експресія гладком'язового актину у стінці артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин хоріона, $\times 200$. **В, Г:** плаценти мертворождалих плодів. COVID-19 на 32–33 та 20–21 тижнях відповідно; MSB. Зменшення кількості термінальних ворсин. **В:** ворсини, оконтуровані фібриноідом (червоний колір – «молодий» фібрин); фіброз строми ворсин (блакитний колір); $\times 40$. **Г:** облітерація просвіту артеріол (стрілка); $\times 100$. **Е, Ж:** ТЦ серед колагенових волокон строми ворсини; $\times 6000$. **Д, З:** вакуолізація цитоплазми телоцитів, $\times 10000$. 1 – ядро ТЦ; 2 – ядро синцитіотрофобласта. Чорні стрілки – телоподії.

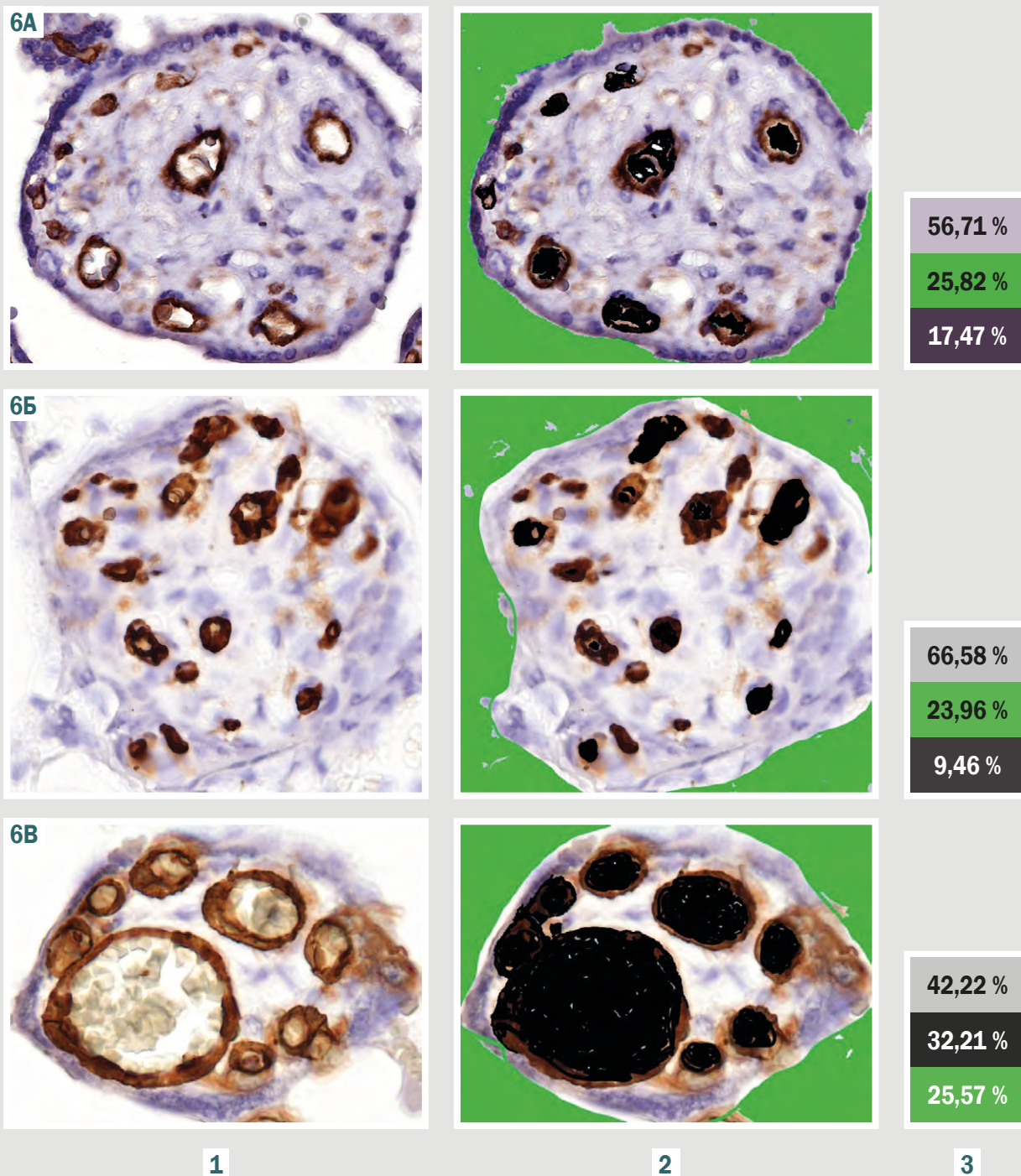


Рис. 6. Мікроскопічні зміни судин термінальної ворсини при COVID-19 – 19. **1A:** підгрупа I.2; **1Б:** підгрупа II.2; центральна локалізація капілярів у ворсинках хоріона, що характерна для незрілої плаценти. **1В:** група порівняння; експресія моноклональних антитіл проти CD34 в ендотелії артеріол ворсин хоріона, $\times 630$). Кількісне визначення відсотків судин та стромі у гістологічному зрізі термінальної ворсини: **2A, Б, В:** у графічному редакторі Microsoft Paint зафарбований просвіт судин (чорний) та фон оточення ворсини (зелений). **3A, Б, В:** визначення відсотків судин (чорний колір) та стромі (сірий колір), фон (зелений колір) у сервісі ONLINE JPG TOOLS.

клітин ендотелію виглядали як електронно-щільні так і просвітлені (рис. 6Г), вони були як набряклі, так і стоншені з незворотно ушкодженим ендотелієм з розривами мембран, великими цитоплазматичними вакуолями на місці зруйнованих ультраструктурних органел (рис. 6Е). В підгрупі I.1 ендотеліальні клітини утворювали численні цитоплазматичні відростки, що формували люмінальні мікроворсинки та мікропіно-

цитозні везикули (рис. 6Г; рис. 7В, Г), а в підгрупі I.2 виявилися поодинокі відростки, з десквамованими мікроворсинками в просвіті судини (рис. 6Д). В цитоплазмі виявлялися електронно-щільні, набряклі, гомогенізовані мітохондрії. Базальна мембрана розширена та розщеплена (рис. 6Д, Г). Ядра ендотеліоцитів з апоптичними змінами: з конденсацією хроматину та інвагінаціями ядерної оболонки (рис. 7Г).

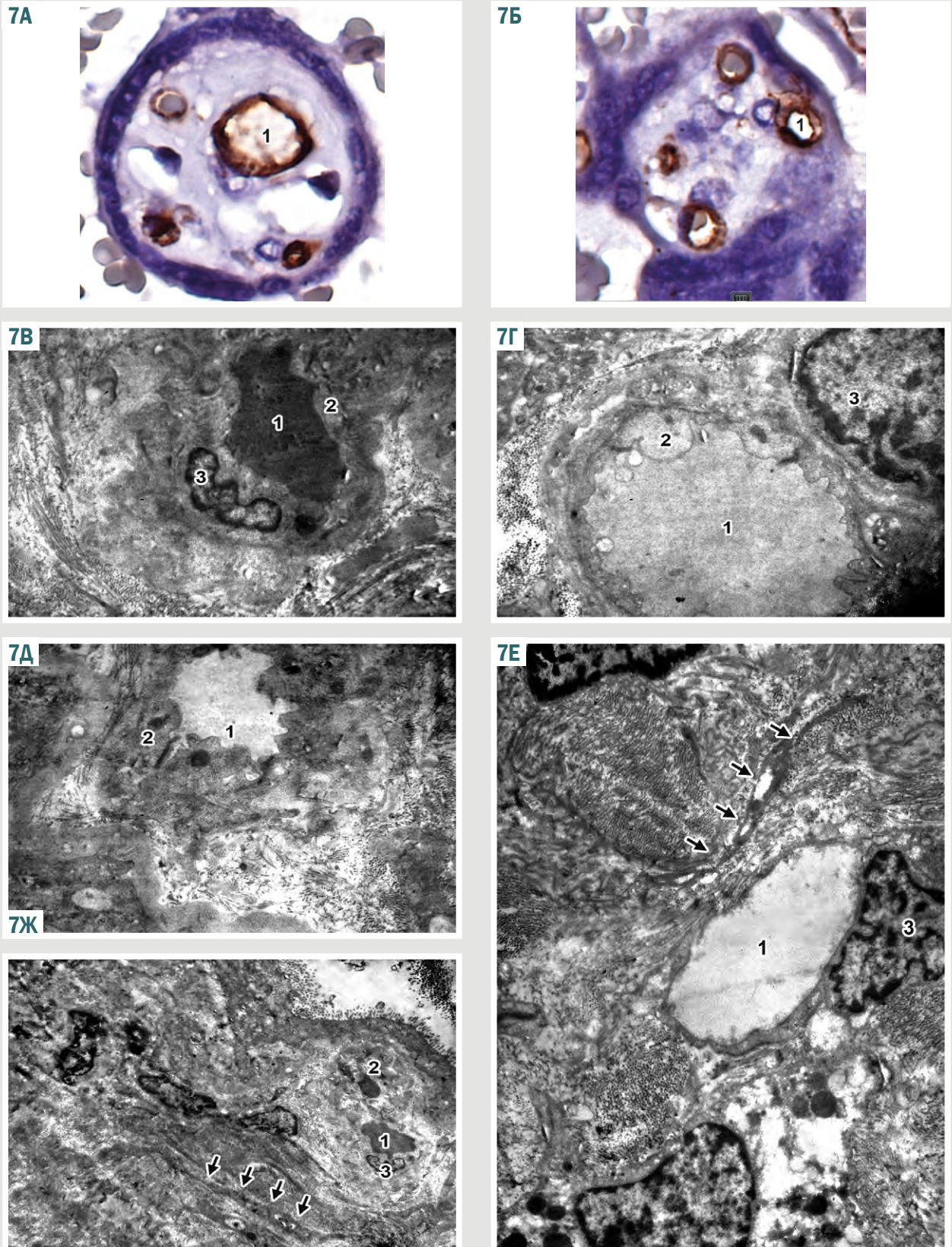


Рис. 7. Мікроскопічні та електронно-мікроскопічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної в основних групах. **А, В, Д, Ж:** підгрупа І.2. **Б, Г, Е** – підгрупа І.1. **А, Б:** термінальна ворсина хоріона; експресія моноклональних антитіл проти CD34 в ендотелії артерій ворсин хоріона, $\times 1800$. **В:** агрегація еритроцитів в просвіті судини. **Д, Г, Ж:** набряклий, просвітлений ендотелій (маргінальна частина); численні випинання цитоплазми з утворенням люмінальних мікроворсинок. Мітохондрії набряклі, гомогенізовані, електронно-щільні. **Е:** судина оточена великою кількістю колагенових волокон. Стоншений ендотелій судини, просвіт судини збільшений. **Ж:** в судинах агрегація еритроцитів, зменшення кількості мікроворсинок синцитіотрофобласта, **Е, Ж:** деструктивні зміни подомів телоподій (стрілки), вакуолізація цитоплазми. 1 – просвіт судини. 2 – ендотелій. 3 – перицит. 4 – телопіт. **Стрілки** – телоподії. **В, Д, Е** $\times 6000$, **Г** $\times 10000$, **Ж** $\times 2000$.

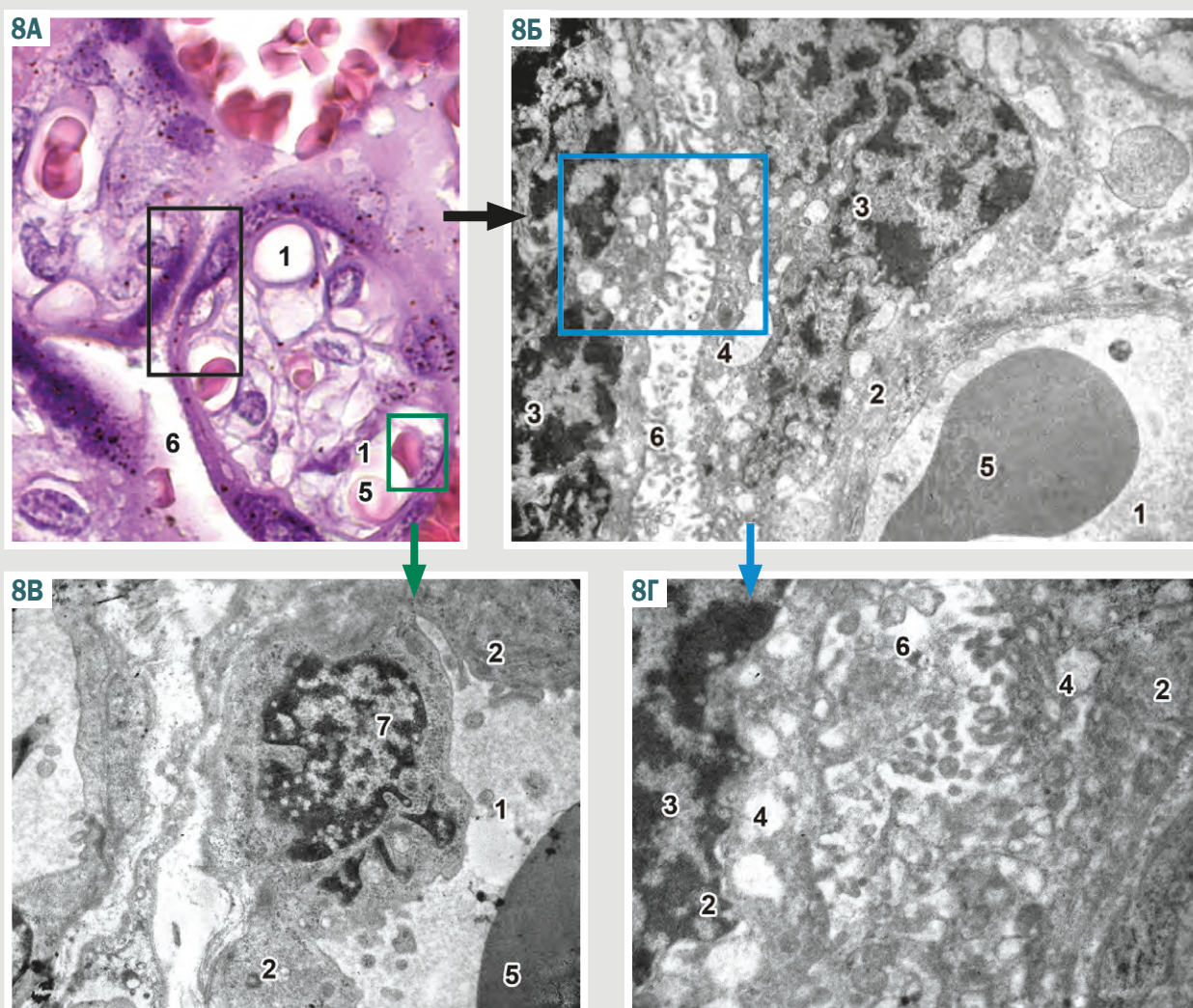


Рис. 8. Мікроскопічні та ЕМ зміни плаценти при COVID-19 у вагітної. **А:** близько розташовані термінальні ворсини хоріона. **Б:** фрагмент близько розташованих термінальних ворсин. Еритроцит в просвіті судини, просвітлений ендотелій, численні вакуолі в цитоплазмі синцитіотрофобласта, зміни мікроборсинок. **В:** фрагмент судини термінальної ворсини. **Г:** мікроборсинки синцитіотрофобласта між близько розташованими термінальними ворсинами. 1 – просвіт судини; 2 – ендотелій. 3 – ядро синцитіотрофобласта; 4 – вакуолі; 5 – еритроцит; 6 – МП; 7 – ядро ендотеліоцита. **А** – ГЕ, $\times 1200$. **Б**, **В** $\times 6000$. **Г** – ЕМ, $\times 10000$.

В ядрах синцитіотрофобласта, що вкриває ззовні ворсини хоріона, також спостерігалось ущільнення – каріопікноз, конденсації хроматину та дезорганізація ядерця. Ядерна оболонка клітин утворювала численні випинання. В цитоплазмі виявлялося формування великої кількості вакуолей – апоптичних тілець, розширення цистерн гладкого ендоплазматичного ретикулуму (рис. 8Б, Г). Скупчення ядер синцитіотрофобласта утворювали синцитіальні вузлики (рис. 8А), збільшення кількості яких виявилася і підгрупі І.2. В інших підгрупах навпаки кількість їх була достовірно зменшеною, порівняно з групою порівняння (таблиця 1). На поверхні синцитіотрофобласта переважно в термінальних ворсинах хоріона були наявні мікроборсинки (рис. 8Б, Г). В стовбурових та напівстовбурових ворсинах хоріона останні зникають в зв'язку з появою на поверхні ворсин фібриноїда (рис. 5В). Зміни в МП (крововиливи, запальна інфільтрація, відкладення фібриноїду (рис. 1Д; рис. 2Г; рис. 3Б, В), а також близьке розташування термінальних ворсин (рис. 8А, Б, Г) при-

зводили до зменшення кількості мікроборсинок, зміни форми, скорочення та повної їх втрати (рис. 8Б, В).

При мікроскопічному дослідженні у всіх спостереженнях основних груп виявлявся плацентит. Хоріоамніоніт та базальний децидуїт спостерігався в 100 % випадків в гострому періоді хвороби у вагітної. Інтервілузіт виявився в гострому періоді COVID-19 в 100 % виключно при антенатальній асфіксії плода (табл. 1), а при народженні живим плодом у 27,5 %. В підгрупі І.1 хоріоамніоніт зустрічався в 92,6 % випадків, а базальний децидуїт – 96,3 %; в підгрупі ІІ.1 – 25 % та 72,7 % відповідно.

Обговорення

Наведені і проаналізовані спостереження плаценти при COVID-19 у матері в різні терміни гестації у випадку народження живим плодом та при антенатальній асфіксії. В групі І нами помічено незначне пролонгування термінів вагітності, яке описували й інші науковці,

що потребує подальшого вивчення [11]. У випадках внутрішньоутробної загибелі плода навпаки гестаційний вік був нижчий та достовірно відрізнявся від груп I та порівняння, що обумовлювалося незрілістю захисних механізмів плаценти при інфікуванні в другому триместрі вагітності [3]. За результатами наших попередніх досліджень стан плода при народженні залежав від вираженості патоморфологічних змін плаценти спричинених SARS-CoV-2 ($p < 0,0001$) [11,13]. Не було виявлено статистично значущої різниці між важкістю перебігу хвороби вагітної та станом плода при народженні, хоча кількість спостережень з тяжким перебігом COVID-19 у вагітної при антенатальній асфіксії плода була дещо вищою. Також не виявлялося статистично значущої різниці між станом матері (важкість перебігу COVID-19) та патоморфологічними змінами плаценти, спричиненими хворобою. Дослідники описують плацентит при легкому перебігу хвороби, та мінімальні патоморфологічні прояви в плаценті при важкому перебігу хвороби з пневмонією [19]. Але вираженість змін в плаценті, спричинених SARS-CoV-2, обумовлювала стан плода при народженні (оцінка за шкалою Апгар) [11].

За свідченнями інших авторів та результатами наших попередніх досліджень [11], незважаючи на описані патоморфологічні зміни в плаценті на пізній стадії гестації при COVID-19 (плацентит та ознаки мальперфузії), діти народилися ПЛР-негативними з відсутністю ознак гіпоксії в 70,2 % від ПЛР-позитивних жінок [20,21]. Це пов'язують з захисними механізмами проти вертикальної передачі вірусу, а саме зі зниженням рівня активності (коекспресії) та концентрації протеїну ангіотензинперетворюючого ферменту II типу (ACE2) та трансмембранної серинової протеази типу 2 (TMPRSS2) [4]. В плаценті при COVID-19 виявлявся плацентит різного ступеня вираженості. Зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу інтенсивність запальних проявів згасала. Інтервілузит у підгрупі I.2 обмежувався вже сформованим котиленоном зрілої плаценти. (рис. 4Б, Г). В підгрупі II.2 навпаки, спостерігався генералізований інтервілузит, що пояснювалося незрілістю захисних механізмів плаценти [13]. Також в II групі виявлялася більша вираженість прояву базального децидуїту та субхоріального інтервілузиту над інтенсивністю запалення у амніотичних оболонках, та свідчило про вертикальну передачу вірусу [18].

Вплив SARS-CoV-2 на клітини ендотелію – активація та некроз (піроптоз) [3,4]. Пряма дія вірусу на ендотеліоцити (апонекроз – за даними Sankar K., 2012), або дія цитокінів стимульована SARS-CoV-2 призводить до преекламписеподібного синдрому при коронавірусній хворобі у матері, але, на відміну від прееклампсії, співвідношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і плацентарного фактору росту (PlGF) у сироватці крові вагітної лишається в межах норми $sFlt-1/PlGF \leq 38$ [22]. Також науковці описують подібні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної та прееклампсії [9,22]. В наших спостереженнях при COVID-19 були наявні ознаки дисфункції ендотелію: порушення мікроциркуляції, набряк цитоплазми ендотеліальних клітин, розриви клітинних мембран, десквамація люмінальних мікроворсинок та необо-

ротні зміни (рис. 7В, Д, Ж) (підгрупи I.2 та II.2). Набряк строми призводив до зменшенню просвіту судин та проявлявся зменшенням відсотка їх у ворсині (таблиця 1). Крім цього, просвіт судин був обтурований зруйнованими еритроцитами (рис. 7В, Ж). Несприятливим наслідком тромбозу була облітерація просвіту судини, що проявилось зменшенням кількості судин в ворсині (підгрупа II.1). За свідченнями науковців подібні зміни ядра і цитоплазми ендотеліоцитів (конденсація хроматину, апоптоз, інвагінації ядерної оболонки, набрякання мітохондрій) та дисгемічні зміни (стази, тромбози у просвіті судин) впливають на плодову перфузію [20]. Зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу набряк цитоплазми ендотеліальних клітин та строми термінальних ворсин хоріона зменшувалися (таблиця 1). Незважаючи на це, набряк строми лишався наявним до пологів, що збільшувало товщину васкулосинцитіальної мембрани (рис. 6А, В). В нормі товщина останньої при доношеній вагітності стоншується за рахунок випинання фетальних капілярів у шар синцитіотрофобласта [13]. Тому судини в групі порівняння розташовувалися в периферійних відділах термінальної ворсини (рис. 6В). В набряклих ворсинах основних груп судини розташовувалися ближче до центру поперечного зрізу термінальної ворсини (рис. 6А, Б). Крім того, потовщення васкулосинцитіальних мембран стають причиною патологічної активації ендотелію, а речовини, продукувані останніми, призводять до порушення мікроциркуляції в просвіті судини, вазоконстрикції; і до набряку строми, гіпоксії та активації фібробластів, чим обумовлюють подальший фіброз [23]. Власні спостереження доводять, що набряк та фіброз строми призводили до збільшення товщини васкулосинцитіальних мембран і є причиною мальперфузії [13]. В підгрупі I.1 ми спостерігали збільшення кількості мікроворсинок та мікропіноцитозних везикул на люмінальній поверхні ендотеліоцитів, що свідчило про відновлення функціональної активності ендотелію. Це супроводжувалося поступовим відновленням функціонально спроможного просвіту судин, та проявлялося збільшенням відсотку останніх у термінальній ворсині (таблиця 1; рис. 7Б, Г, Е; рис. 8Б, В).

Набряк строми термінальних ворсин був причиною зменшення просвіту МП в гострому періоді COVID-19. МП трактують як тривимірну систему каналів між ворсинами хоріона, вільний МП забезпечує адекватну материнську перфузію [18]. Крововиливи в МП, фібриноїд, набряк ворсин хоріона, запальна інфільтрація зменшували відсоток МП в плаценті [3]. Описують компенсаторний механізм, а саме збільшення кількості синцитіальних вузликів, для збільшення відстані між ворсинами для відновлення адекватної мікроциркуляції [18]. В наших спостереженнях найбільша щільність синцитіальних вузликів виявилася в підгрупі I.2 при найбільшій кількості набряклих термінальних ворсин. В групі II.2, де відсоток МП був збільшений, щільність вузликів не відрізнялася від групи порівняння. Синцитіальні вузлики локалізувалися в місцях близько розташованих термінальних ворсин (рис. 6А, Б), або між ворсинами, оконтурованими фібриноїдом, де виконують механічну роль для збільшення МП [18]. При зближенні термінальних ворсин виникали необоротні зміни мікроворсинок

на поверхні синцитіотрофобласта, що призводило до їх атрофії. Перераховані зміни призводили до порушення кровопостачання в даних ділянках, що є одним із етапів формування плацентарної дисфункції [13]. Тому збільшення кількості синцитіальних вузликів вважають ознакою порушення материнської перфузії [18]. Наявність апоптичних синцитіотрофобластів та клітин ендотелію свідчить про енергетичний дефіцит спричинений цитокиновим штормом та гіпоксією тканин, що активує фібробласти. Існують свідчення що поява великої кількості синцитіальних вузликів є проявами ураження ТЦ [9]. В наших спостереженнях ядра синцитіотрофобласта синцитіальних вузликів були апоптично змінені. Це пояснюють відсутністю контролю ТЦ над апоптозом синцитіотрофобласта та як наслідок – збільшення кількості вузликів [9].

В стромі термінальної ворсини підгрупи I.1 між ТЦ виявлялося збільшення кількості колагенових волокон, спричинених гіпоксією. Фарбування методом MSB також виявило фіброзування стромі ворсин при збільшенні тривалості постковідного інтервалу (рис. 4Б). Крім того, переважно в гострому періоді хвороби ЕМ виявлялися мукоїдні та фібриноїдні зміни основної речовини пов'язані з підвищенням проникності, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. За свідченнями науковців ТЦ присутні в стромі стовбурових та проміжних ворсин та регулюють скорочувальну активність гладком'язових клітин судин зрілих та незрілих та проміжних ворсин [7,8,9]. В гострому періоді хвороби нами виявлялися деструктивно змінені ТЦ (зменшення довжини теплоподій, фрагментація відростків, вакуолізація цитоплазми (рис. 5Д, 3, рис. 7Ж, Е), набряк мітохондрій), що розташовувалися біля судин (рис. 7Ж, Е) та під шаром синцитіотрофобласта. Вважають, що в термінальних ворсинах ТЦ відсутні, хоча за свідченнями науковців описані телоцитоподібні клітини в стромі термінальних ворсин. Ми звернули увагу на збереженість мікроворсинок на поверхні синцитіотрофобласта (рис. 7Ж), що свідчить на користь локалізації ТЦ в термінальній ворсині, так як в стовбурових та проміжних ворсинах поверхня ворсин заміщується фібриноїдом [2,9]. Також на користь термінальної ворсини, функція яких полягає у формуванні васкулосинцитіальної мембрани, були наявні периферійно розташовані судини. В термінальних ворсинах біля судин, просвіт яких був obtурований еритроцитами (рис. 7Ж), виявлялися поодинокі деструктивно змінені клітини з видовженими відростками. Вірогідно в даному спостереженні ТЦ були уражені вторинно, про що свідчить тромбоз судини, як ознака первинної дисфункції ендотелію. ТЦ завдяки своїм теплоподіям формують каркас, що обумовлює напрямок росту судин (ангіогенез), а також регулюють тонус судин. Оборотні зміни телоцитів (набряк, вакуолізація цитоплазми, але збережені теплоподії в певній мірі здатні підтримувати регенерацію ендотелію (відновлення функціональної активності ендотелію, та просвіту судин) та стромі. При необоротних змінах ТЦ порушується регуляція ангіогенезу [8] (більш центральне розташування судин у термінальних ворсинах) та росту термінальних ворсин, що проявлялося затримкою росту хоріона (підгрупи I.1 та II.1) [2]. За свідченнями авторів ТЦ

трансформуються в фібробластоподібні клітини, як наслідок – фіброзування стромі у підгрупі II.1 [7,8]. Також вважається, що фіброз стромі спричинений зменшенням кількості ТЦ через зменшення контролю над активністю фібробластів [9]. Подібні зміни плаценти науковці описують при прееклампсії, при цьому відмічають також зміни морфології та кількості ТЦ [9].

Сукупність вище зазначених патоморфологічних змін є свідченням незворотного ураження ТЦ в підгрупі II.1. Можливо, це є одним із чинників формування хронічної плацентарної дисфункції при COVID-19 в другому триместрі вагітності та потребує подальшого дослідження.

Висновки

1. Вплив SARS-CoV-2 у всіх групах спричиняла набряк та необоротні зміни ендотеліальних клітин судин ворсин хоріона в гострому періоді хвороби.

2. Морфогенез плацентарної дисфункції зумовлений SARS-CoV-2: ендотеліальна дисфункція, порушення мікроциркуляції, запальна інфільтрація, набряк стромі термінальних ворсин з подальшим фіброзом, зменшення просвіту судин та відсотку вільного МП.

3. Розлади мікроциркуляції та набряк ворсин стромі при COVID-19 призводили до деструктивних змін телоцитів, що обмежує можливість адекватного ангіогенезу й регуляції тону судин незрілих проміжних ворсин.

4. Незворотні зміни телоцитів та їх фібробластичне диференціювання з подальшим фіброзом стромі унеможливають формування термінальних ворсин хоріона (гіпоплазія, або дисоційована затримка дозрівання плаценти).

Перспективи подальших досліджень. Дослідники відзначали розвиток прееклампсієподібного синдрому при COVID-19 у вагітної та наявність змін в плаценті, що раніше спостерігали при прееклампсії. Також науковці описують ураження телоцитів при прееклампсії, які пояснювали зміни плаценти, враховуючи функції інтерстиціальних клітин. Результати нашого дослідження доводять необхідність подальшого вивчення ролі плацентарних телоцитів в формуванні плацентарної недостатності.

Етичне схвалення

Дозвіл комісії з біоетики про проведення досліджень комісія з питань біоетичної експертизи Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, протокол від 29.03.2021 року № 144.

Фінансування

Роботу виконано в рамках НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Дослідження морфогенезу й оптимізація морфологічної діагностики найпоширеніших соціально значущих хвороб», державний реєстраційний № 0124U000022 (2024–2026 рр).

Подяка

Завідувачу відділення патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України Жежері В. М., лікарям Чистяковій М. Б., Савостіковій Н. А., Виставних О. В.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 09.09.2025

Після доопрацювання / Revised: 02.10.2025

Схвалено до друку / Accepted: 10.11.2025

Відомості про авторів:

Савчук Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7218-0253

Лещенко І. В., старший викладач каф. фізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8239-256X

Васлович В. В., науковий співробітник відділу нейропатоморфології, лабораторія електронної мікроскопії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-7503-4745

Черненко О. Г., канд. мед. наук, зав. патологоанатомічної лабораторії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6292-8339

Малишева Т. А., д-р мед. наук, професор, начальник відділу нейропатоморфології, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-4071-8327

Information about the authors:

Savchuk T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Leshchenko I. V., PhD, Department of Physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Vaslovych V. V., Department of Neuropathomorphology with laboratories (pathological, electron microscopy, tissue culture), SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Chernenko O. H., MD, PhD, Department of Neuropathomorphology with laboratories (pathological, electron microscopy, tissue culture), SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Malysheva T. A., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neuropathomorphology with laboratories (pathological, electron microscopy, tissue culture), SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Тетяна Савчук (Tetiana Savchuk)
t.savchuk@nmu.ua

References

- Bosco C, Díaz E. Presence of Telocytes in a Non-innervated Organ: The Placenta. *Adv Exp Med Biol*. 2016;913:149-61. doi: [10.1007/978-981-10-1061-3_10](https://doi.org/10.1007/978-981-10-1061-3_10)
- Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. *APMIS*. 2018;126(7):602-12. doi: [10.1111/apm.12858](https://doi.org/10.1111/apm.12858)
- Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women at 19-32 weeks of gestation. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;73(1). doi: [10.25040/ntsh2024.01.16](https://doi.org/10.25040/ntsh2024.01.16)
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;40(5):905-19. doi: [10.1007/s10096-020-04138-6](https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6)
- Garg R, Agarwal R, Yadav D, Singh S, Kumar H, Bhardwaj R. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19. *J Obstet Gynaecol India*. 2023;73(1):44-50. doi: [10.1007/s13224-022-01666-3](https://doi.org/10.1007/s13224-022-01666-3)
- Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol*. 2021;34(8):1456-67. doi: [10.1038/s41379-021-00793-y](https://doi.org/10.1038/s41379-021-00793-y)
- Dolbnya A, Ivanova V, Serebryakova O, Pleshko R, Milto I. Telocytes: history, origin, identification, structure, distribution, and functions. *Histochem Cell Biol*. 2025;163(1):86. doi: [10.1007/s00418-025-02413-1](https://doi.org/10.1007/s00418-025-02413-1)
- Klein M, Csöbörnyeiová M, Danišovič L, Lapides L, Varga I. Telocytes in the Female Reproductive System: Up-to-Date Knowledge, Challenges and Possible Clinical Applications. *Life (Basel)*. 2022;12(2):267. doi: [10.3390/life12020267](https://doi.org/10.3390/life12020267)
- Abu-Dief EE, Elsayed HM, Atia EW, Abdel-Rahman M, Fawzy M. Modulation of Telocytes in Women with Preeclampsia: A Prospective Comparative Study. *J Microsc Ultrastruct*. 2021;9(4):158-63. doi: [10.4103/JMAU.JMAU_52_20](https://doi.org/10.4103/JMAU.JMAU_52_20)
- Sara S, Peter L, Ajiana L, Matts O, Francisco ON, Jan W, et al. OP003. Placental perfusion in normal pregnancy and in early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(2):63. doi: [10.1016/j.preghy.2013.04.019](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.04.019)
- Savchuk TV. [Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women in the second and third trimesters of pregnancy]. *Medicni perspektivi*. 2024;29(4):84-94. Ukrainian. doi: [10.26641/2307-0404.2024.4.319224](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319224)
- Aeffner F, Zarella MD, Buchbinder N, Bui MM, Goodman MR, Hartman DJ, et al. Introduction to Digital Image Analysis in Whole-slide Imaging: A White Paper from the Digital Pathology Association. *J Pathol Inform*. 2019;10:9. doi: [10.4103/jpi.jpi_82_18](https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_82_18). Erratum in: *J Pathol Inform*. 2019;10:15. doi: [10.4103/2153-3539.259372](https://doi.org/10.4103/2153-3539.259372)
- Savchuk T, Malysheva T, Vaslovych V, Chernenko O, Leshchenko I, Gychka S. Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) at 37-41 weeks of gestation. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;76(2). doi: [10.25040/ntsh2024.02.12](https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.12)
- Shackelford C, Long G, Wolf J, Okerberg C, Herbert R. Qualitative and quantitative analysis of nonneoplastic lesions in toxicologic studies. *Toxicol Pathol*. 2002;30(1):93-6. doi: [10.1080/01926230252824761](https://doi.org/10.1080/01926230252824761)
- Palade GE. A study of fixation for electron microscopy. *J Exp Med*. 1952;95(3):285-98. doi: [10.1084/jem.95.3.285](https://doi.org/10.1084/jem.95.3.285)
- Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*. 1963;17(1):208-12. doi: [10.1083/jcb.17.1.208](https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208)
- Kruskal WH, Wallis WA. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *J Am Stat Assoc*. 1952;47(260):583-621. doi: [10.1080/01621459.1952.10483441](https://doi.org/10.1080/01621459.1952.10483441)
- Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of COVID-19 in pregnant women. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(2):323-34. doi: [10.21272/eumj.2024.12\(2\):323-334](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(2):323-334)
- Turyanytsya SM, Korchinska OO, Sabova AV, Baloga OA, Petrov VO. Influence of SARS-CoV-2 acute respiratory viral disease on pregnancy and childbirth. *Reproductive health of woman*. 2021;(2):15-8. Ukrainian. doi: [10.30841/2708-8731.2.2021.232515](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232515)
- Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177-80. doi: [10.1177/1093526620925569](https://doi.org/10.1177/1093526620925569)
- Giordano G, Petrolini C, Corradini E, Campanini N, Esposito S, Perrone S. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):88. doi: [10.1186/s13000-021-01148-6](https://doi.org/10.1186/s13000-021-01148-6)
- Serrano B, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Mendoza M, Garcia-Manau P, Garcia-Aguilar P, et al. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100760. doi: [10.1016/j.ajogmf.2022.100760](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100760)
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859)

Оцінка показників ліпідного обміну у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу з супутньою метаболічною патологією в залежності від рівня несфатинемії

К. М. Боровик^{ID A-D}, О. І. Кадикова^{ID C,D}, П. Г. Кравчун^{ID E,F}, В. Д. Бабаджан^{ID C,E},
Н. Г. Риндіна^{ID A,E}, А. О. Сипало^{ID B}

Харківський національний медичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, несфатин-1, дисліпідемія.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 3(65).
С. 200-206

Мета роботи – оцінити рівень несфатину-1 у сироватці крові та його взаємозв'язок з показниками ліпідного обміну у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного генезу з та без супутньої метаболічної патології, такої як цукровий діабет (ЦД) 2 типу та ожиріння.

Матеріали і методи. Дослідження охопило 225 пацієнтів із ХСН на тлі ішемічної хвороби серця, розподілених на чотири групи: Група 1 (n = 75) – з ЦД 2 типу й ожирінням; Група 2 (n = 50) – з ЦД 2 типу; Група 3 (n = 50) – з ожирінням; Група 4 (n = 50) – без метаболічних порушень. Рівень несфатину-1 визначали імуноферментним методом. Біохімічне дослідження включало визначення загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА). Проводився кореляційний аналіз (критерій Спірмена).

Результати. У групах пацієнтів з супутньою метаболічною патологією (Групи 1, 2, 3) було виявлено статистично значущі зворотні кореляційні зв'язки між рівнем несфатину-1 та проатерогенними ліпідами (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ), а також значущий прямий зв'язок з антиатерогенним ХС ЛПВЩ. У цих групах, при вищих рівнях несфатину-1, спостерігалось значне зниження ЗХС (на 17,6–24,6 %), ТГ (на 11,3–49,6 %), ХС ЛПНЩ (на 29,1–65,0 %) та КА (на 49,7–59,6 %), а також збільшення ХС ЛПВЩ (на 23,1–44,7 %). Натомість, у групі 4 (без метаболічних порушень) вплив несфатину-1 на ліпідний профіль був іншим. Хоча ТГ знизились на 28,6 %, інші показники (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, КА) не демонстрували статистично значущих змін або ж були асоційовані з мінімальними змінами, що вказує на контекстозалежність дії несфатину-1.

Висновки. Підвищений рівень несфатину-1 у сироватці крові корелює з покращенням ліпідного профілю у пацієнтів із ХСН ішемічного генезу, обтяженою цукровим діабетом 2 типу та/або ожирінням, що підкреслює його потенційну протективну роль. Однак, за відсутності метаболічних порушень, цей ефект є значно менш вираженим або відсутнім, що потребує подальшого дослідження механізмів дії несфатину-1 у різних клінічних популяціях.

Keywords:

chronic heart failure, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, nesfatin-1, dyslipidemia.

Pathologia.
2025;22(3):200-206

Assessment of lipid metabolism parameters in patients with ischemic chronic heart failure and concomitant metabolic pathology depending on nesfatinemia levels

К. М. Borovyk, O. I. Kadykova, P. H. Kravchun, V. D. Babadzhani, N. H. Ryndina,
A. O. Syalo

The aim: to evaluate serum nesfatin-1 levels and their correlation with lipid profile parameters in patients with ischemic heart failure (HF) with and without concomitant metabolic comorbidities such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity.

Materials and methods. The study included 225 patients with HF due to ischemic heart disease, divided into four groups: Group 1 (n = 75) – with T2DM and obesity; Group 2 (n = 50) – with T2DM; Group 3 (n = 50) – with obesity; Group 4 (n = 50) – without metabolic disturbances. Serum nesfatin-1 levels were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Biochemical analysis included measurements of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), as well as calculation of the atherogenic coefficient (AC). Correlation analysis was performed using Spearman's rank correlation test.

Results. In patient groups with concomitant metabolic comorbidities (Groups 1, 2, and 3), statistically significant inverse correlations were observed between serum nesfatin-1 levels and pro-atherogenic lipids (TC, TG, LDL-C, VLDL-C), along with a significant direct correlation with the anti-atherogenic fraction (HDL-C). In these groups, higher nesfatin-1 levels were associated with a significant decrease in TC (17.6–24.6 %), TG (11.3–49.6 %), LDL-C (29.1–65.0 %), and AC (49.7–59.6 %), alongside an increase in HDL-C (23.1–44.7 %). In contrast, in Group 4 (patients without metabolic disturbances), the effect of nesfatin-1 on the lipid profile was less pronounced. While TG levels decreased significantly (by 28.6 %), other parameters (TC, HDL-C, LDL-C, AC) showed no statistically significant changes or only minimal variations. These findings suggest a context-dependent role of nesfatin-1 in lipid metabolism, with more pronounced effects in the presence of metabolic comorbidities.

Conclusions. Elevated serum nesfatin-1 levels are associated with an improved lipid profile in patients with ischemic HF complicated by type 2 diabetes mellitus and/or obesity, suggesting a potential protective role of this peptide in the presence of metabolic comorbidities. In contrast, in patients without metabolic disturbances, this effect is markedly attenuated or absent. These findings underscore the need for further investigation into the underlying mechanisms of nesfatin-1 action across different clinical populations.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної кардіології та громадського здоров'я, характеризуючись високою поширеністю, значним рівнем інвалідизації та високою смертністю [1]. Особливо обтяжливим є перебіг ХСН ішемічного генезу, що становить значну частину усіх випадків серцевої недостатності та є прямим наслідком атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Актуальність проблеми посилюється зростанням коморбідних станів, зокрема, супутньої метаболічної патології, такої як цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння та дисліпідемія [2]. Ці стани не лише взаємно обтяжують перебіг одне одного, але й значно ускладнюють діагностику, лікування та прогноз для пацієнтів з ХСН [3].

Особливе місце в структурі метаболічних порушень посідає дисбаланс ліпідного обміну, який є ключовим фактором розвитку атеросклерозу та прогресування серцево-судинних захворювань [4]. Незважаючи на значні досягнення у вивченні взаємозв'язків між ліпідним профілем та серцевою недостатністю, роль специфічних біомаркерів, що відображають комплексні метаболічні зміни, потребує подальшого уточнення.

В останні роки зростає інтерес до нових біологічно активних пептидів, які регулюють енергетичний гомеостаз та метаболічні процеси. Серед них особливу увагу привертає несфатин-1 – анорексигенний пептид, що бере участь у регуляції апетиту, маси тіла, метаболізму глюкози та може мати вплив на функціонування серцево-судинної системи [5]. Розуміння взаємозв'язку між рівнем несфатину-1, показниками ліпідного обміну та перебігом ХСН ішемічного генезу в умовах супутньої метаболічної патології може відкрити нові перспективи для ранньої діагностики, стратифікації ризику та розробки індивідуалізованих терапевтичних стратегій. Саме тому, всебічна оцінка цих взаємозв'язків набуває особливої актуальності для покращення клінічних результатів та якості життя пацієнтів. Зокрема, більшість досліджень фокусуються на когортах з вираженими метаболічними порушеннями, тоді як роль несфатину-1 у пацієнтів без супутнього ЦД 2 типу чи ожиріння, але з наявними серцево-судинними захворюваннями, залишається менш вивченою. Недостатньо висвітлено, чи зберігає несфатин-1 свої протективні властивості щодо ліпідного профілю за відсутності метаболічного обтяження. Це обґрунтовує актуальність нашого дослідження, спрямованого на уточнення взаємозв'язків між рівнем несфатину-1 та показниками ліпідного обміну в різних групах пацієнтів із ХСН ішемічного генезу.

Мета роботи

Оцінити рівень показників ліпідного обміну, сироваткового несфатину-1 та встановити кореляційні

зв'язки між досліджуваними параметрами у хворих з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю в залежності від супутньої метаболічної патології.

Матеріали і методи дослідження

У рамках даного дослідження було обстежено 225 пацієнтів, які проходили стаціонарне лікування у кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР м. Харкова. Пацієнти були диференційовані на чотири групи на основі наявності та характеру супутніх метаболічних порушень. Група 1 (n = 75) включала пацієнтів з ХСН на тлі ІХС з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ожиріння; група 2 (n = 50) складалася з хворих на ХСН та ІХС із супутнім ЦД 2 типу; група 3 (n = 50) об'єднала пацієнтів з ХСН та ІХС у поєднанні з ожирінням, група 4 (n = 50) – група порівняння – складалася з пацієнтів з ХСН ішемічного генезу без виявлених метаболічних порушень. Всі групи дослідження були зіставні за віком та статтю, що забезпечує порівняльність отриманих результатів.

Для визначення концентрації несфатину-1 у сироватці крові (нг/мл) використовували метод імуноферментного аналізу із застосуванням комерційного набору RayBiotech Human Nesfatin-1 ELISA Kit (Китай) відповідно до інструкцій виробника, на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Всі біохімічні аналізи виконувались у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Біохімічний аналіз ліпідного профілю включав визначення: загального холестерину (ЗХС) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Ці показники вимірювали пероксидазним методом з використанням реагентів «Cholesterol Liquicolor» (фірма «Human», Німеччина) у сироватці крові, стабілізованій гепарином; тригліцеридів (ТГ), рівень яких визначали ферментативним колориметричним методом за допомогою набору реактивів «Triglycerides GPO» (фірма «Human», Німеччина).

На основі отриманих даних були розраховані додаткові показники ліпідного обміну:

Коефіцієнт атерогенності (КА): розраховувався за формулою Клімова А.М.: $KA = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$.

Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ): розраховувався за формулою: $ХС ЛПДНЩ = ТГ / 2,2 \times 0,45$ (ммоль/л).

Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувався за формулою: $ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПДНЩ + ХС ЛПВЩ)$ (ммоль/л).

Антропометричні вимірювання включали визначення об'єму талії (ОТ) і стегна (ОС), а також індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле (маса (кг)/зріст (м²)) для діагностики абдомінального ожиріння.

Дослідження мало суворі критерії виключення для забезпечення однорідності груп та уникнення впливу сторонніх факторів на результати. З дослідження виключалися пацієнти з: гострими та хронічними інфекційними захворюваннями в стадії загострення, вперше діагностованим ЦД 2 типу, аутоімунними хворобами та дифузними захворюваннями сполучної тканини, гострими запальними процесами, захворюваннями гіпоталамуса, гіпофіза та щитоподібної залози, симптоматичними артеріальними гіпертензіями, патологіями клапанного апарату серця, хронічним обструктивним захворюванням легень, цирозом печінки, анемією середнього та тяжкого ступеня, гострим інсультом, гострою ліво- або правошлунковою недостатністю, онкологічними захворюваннями, наркоманією, алкоголізмом, супутніми психічними розладами, судинною деменцією або іншими мнестичними порушеннями, нездатністю до усвідомленої згоди, а також у разі відмови від участі з будь-яких причин.

Статистична обробка даних проводилася з використанням методів параметричного аналізу. Збір, коригування, систематизація та візуалізація даних здійснювалися за допомогою електронних таблиць Microsoft Office Excel 2010. Оцінка нормальності розподілу кількісних показників проводилася за критерієм Колмогорова-Смирнова. У випадку підтвердження нормального розподілу, дані описувалися як середня арифметична (M) та стандартна похибка середнього (m). Для порівняння середніх значень між групами застосовувався критерій F Фішера. Взаємозв'язок між вибірками оцінювався за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Статистично значущим вважався рівень $p < 0,05$.

Дане дослідження отримало схвалення Комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол від 03 вересня 2025 року № 9). Усі учасники дослідження надали інформовану письмову згоду. Дослідження проводилося з дотриманням принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Результати

Згідно з дизайном дослідження і з метою оцінки впливу несфатинемії на показники ліпідного обміну пацієнтів з ХСН на тлі ІХС з супутнім ЦД 2 типу та ожирінням було розподілено на 2 підгрупи, залежно від рівня несфатинемії. До 1 підгрупи увійшло 33 особи, у яких рівень сироваткового несфатину-1 був нижче 1,375 нг/мл; до 2 підгрупи увійшли 42 пацієнти, у яких рівень сироваткового несфатину-1 був вище 1,375 нг/мл. Дані наведено в таблиці 1.

Оцінка показників ліпідного обміну в залежності від рівня несфатинемії проводилася у різних групах пацієнтів з ХСН ішемічного генезу з супутньою метаболічною патологією та без неї.

У групі хворих з ХСН на тлі ІХС із супутнім ЦД 2 типу та ожирінням спостерігалися значні відмінності в ліпідному профілі залежно від рівня сироваткового

несфатину-1: у 2-й підгрупі встановлено зменшення рівня ЗХС на 17,6 % порівняно з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$); рівня ТГ – на 11,3 % при порівнянні з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$); ХС ЛПВЩ перевищував на 44,7 % такий у 1-й підгрупі ($p < 0,05$); ХС ЛПНЩ визначався на 29,1 % нижчий, ніж у 1-й підгрупі ($p < 0,05$); рівень ХС ЛПДНЩ був на 11,3 % менший, ніж у 1-й підгрупі ($p > 0,05$); встановлено зниження КА на 49,7 % у порівнянні з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$).

Пацієнтів з ХСН на тлі ІХС з супутнім ЦД 2 типу було також розподілено на 2 підгрупи, залежно від рівня несфатину-1 у сироватці крові. До 1 підгрупи увійшло 28 осіб, у яких рівень сироваткового несфатину-1 був нижче 1,375 нг/мл; до 2 підгрупи увійшли 22 пацієнти, у яких рівень сироваткового несфатину-1 був вище 1,375 нг/мл (табл. 2).

У групі хворих з ХСН на тлі ІХС із супутнім ЦД 2 типу спостерігалися наступні зміни показників ліпідограми: у 2-й підгрупі ЗХС був менший на 21,8 % порівняно з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$); рівень ТГ був на 49,2 % нижче, ніж у 1-й підгрупі ($p < 0,05$); ХС ЛПВЩ перевищував такий на 42,5 % у порівнянні з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$); ХС ЛПНЩ був на 65,0 % нижче, ніж у 1-й підгрупі ($p < 0,05$); визначалося збільшення рівня ХС ЛПДНЩ на 146,9 % у порівнянні з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$); КА був на 59,6 % менший, ніж у 1-й підгрупі ($p < 0,05$).

Пацієнтів з ХСН на тлі ІХС з супутнім ожирінням було розподілено наступним чином: до 1 підгрупи увійшло 27 осіб, у яких рівень сироваткового несфатину-1 був нижче 1,375 нг/мл; до 2 підгрупи – 23 пацієнти, у яких рівень сироваткового несфатину-1 перевищував 1,375 нг/мл (табл. 3).

У цій групі пацієнтів також виявлено суттєві відмінності: у 2-й підгрупі встановлено рівень ЗХС на 24,6 % нижчий порівняно з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$); рівень ТГ – на 49,6 % нижче, ніж у 1-й підгрупі ($p < 0,05$); ХС ЛПВЩ перевищував на 23,1 % такий у 1-й підгрупі ($p < 0,05$); ХС ЛПНЩ був на 39,5 % нижче, ніж у 1-й підгрупі ($p < 0,05$); визначався менший на 50,0 % рівень ХС ЛПДНЩ порівняно з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$); КА зменшувався на 51,7 % при порівнянні з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$).

Подібним способом було розподілено і хворих з ХСН на тлі ІХС без супутньої метаболічної патології: до 1 підгрупи увійшло 26 осіб з рівнем сироваткового несфатину-1 нижче 1,375 нг/мл; до 2-ї – 24 пацієнти з рівнем сироваткового несфатину-1 вище 1,375 нг/мл (табл. 4).

У цій групі спостерігалися наступні зміни: у 2-й підгрупі ЗХС був на 0,8 % менший порівняно з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$); рівень ТГ був менший за такий показник у хворих 2-ї підгрупи на 28,6 % ($p < 0,05$); ХС ЛПВЩ був на 0,8 % менший, ніж у 1-й підгрупі ($p > 0,05$); ХС ЛПНЩ перевищував на 2,8 % такий у 1-й підгрупі ($p > 0,05$); ХС ЛПДНЩ визначався на 26,5 % менший, ніж у 1-й підгрупі ($p > 0,05$); КА в обох підгрупах становив 1,14 ($p > 0,05$).

Для порівняння отриманих результатів між групами обстежених хворих було розглянуто зміни показників ліпідного обміну залежно від рівня несфатину-1 та наявності супутньої метаболічної патології.

У групах пацієнтів з ХСН на тлі ІХС, що супроводжуються метаболічною патологією (ЦД 2 типу, ожиріння або їх поєднання), спостерігається чітка тенденція: вищий рівень сироваткового несфатину-1 (у 2-й підгрупі) асоціюється зі статистично значущим покращенням більшості показників ліпідного профілю, що свідчить про його потенційну позитивну роль у зазначених коморбідних станах. У всіх групах з метаболічною патологією (групи 1, 2, 3) відзначається значуще зниження ЗХС у підгрупах з вищим несфатином-1 (на 17,6 %, 21,8 %, 24,6 % відповідно). Натомість, у групі без метаболічних порушень (група 4) зниження ЗХС у підгрупі з вищим несфатином-1 було мінімальним (0,8 %). Схожа картина спостерігається і для ТГ. У групах хворих з ХСН при ІХС з ЦД 2 типу та ХСН ішемічного походження з супутнім ожирінням (група 2 і 3) відмічається значне зниження ТГ у підгрупах з вищим несфатином-1 (на 49,2 % та 49,6 % відповідно), а в 1 групі з поєднаною метаболічною патологією – на 11,3 %. Також, у 4 групі без метаболічних порушень спостерігалось зниження ТГ на 28,6 % у підгрупі з вищим несфатином-1. У групах хворих з ХСН при ІХС з метаболічною патологією (групи 1, 2, 3) спостерігається значне збільшення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ у підгрупах з вищим несфатином-1 (на 44,7 %, 42,5 %, 23,1 % відповідно). У групі хворих без метаболічних порушень (табл. 4) відсутня статистично значуща різниця в ХС ЛПВЩ між підгрупами з різним рівнем несфатину-1, де спостерігається мінімальне зниження на 0,8 %. У всіх групах хворих, що мали супутню метаболічну патологію, відзначається суттєве зниження ХС ЛПНЩ у підгрупах з вищим несфатином-1 (29,1 %, 65,0 %, 39,5 %). У групі хворих з ХСН ішемічного походження без метаболічних порушень не було статистично значущих змін ХС ЛПНЩ, хоча спостерігається тенденція до збільшення на 2,8 %. У групах хворих з поєднаною патологією та ожирінням (групи 1 та 3) відмічається зниження ХС ЛПДНЩ (на 11,3 % та 50,0 % відповідно). Однак, у 2 групі дослідження (з супутнім ЦД 2 типу) спостерігалось значне збільшення ХС ЛПДНЩ на 146,9 %, а в групі без метаболічних порушень – зниження на 26,5 %. Що стосується КА, у всіх групах з метаболічною патологією спостерігається значне зниження КА у підгрупах з вищим несфатином-1 (на 49,7 %, 59,6 %, 51,7 % у 1, 2 та 3 групах відповідно). У групі без метаболічних порушень КА не мав статистично значущих відмінностей між підгрупами, залишаючись на рівні 1,14.

Проведений кореляційний аналіз дозволив виявити взаємозв'язки між рівнем несфатину-1 та фракціями холестерину в різних групах хворих.

Проведений кореляційний аналіз демонструє прямий зв'язок рівня несфатину-1 з проатерогенними та зворотний кореляційний зв'язок з антиатерогенними субпопуляціями холестерину крові в групі хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу та ожирінням (табл. 5). У групі досліджуваних хворих з ХСН на тлі ІХС з поєднаною метаболічною патологією виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої інтенсивності між рівнем несфатину-1 з рівнем ХС ЛПНЩ ($r = -0,44$; $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = -0,43$; $p < 0,05$), ТГ ($r = -0,52$; $p < 0,05$), а також з ЗХС ($r = -0,54$; $p > 0,05$) і КА ($r = -0,22$; $p > 0,05$),

Таблиця 1. Показники ліпідограми в залежності від рівня несфатину-1 в групі хворих з ХСН на тлі ІХС з супутнім ЦД 2 типу та ожирінням

Показник, одиниці вимірювання	1 підгрупа, n = 33	2 підгрупа, n = 42	p
ЗХС, ммоль/л	7,03 ± 0,21	5,79 ± 0,27	<0,05
ТГ, ммоль/л	3,01 ± 0,16	2,67 ± 0,11	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,94 ± 0,07	1,36 ± 0,05	<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,47 ± 0,33	3,88 ± 0,41	<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,62 ± 0,04	0,55 ± 0,06	>0,05
КА	6,48 ± 0,61	3,26 ± 0,48	<0,05

Таблиця 2. Показники ліпідограми в залежності від рівня несфатину-1 в групі хворих з ХСН на тлі ІХС з супутнім ЦД 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	1 підгрупа, n = 28	2 підгрупа, n = 22	p
ЗХС, ммоль/л	6,04 ± 0,12	4,72 ± 0,14	<0,05
ТГ, ммоль/л	2,40 ± 0,38	1,22 ± 0,26	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,46 ± 0,19	2,08 ± 0,17	<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,09 ± 0,44	1,43 ± 0,71	<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,49 ± 0,07	1,21 ± 0,04	<0,05
КА	3,14 ± 0,39	1,27 ± 0,09	<0,05

Таблиця 3. Показники ліпідограми в залежності від рівня несфатину-1 в групі хворих з ХСН на тлі ІХС з супутнім ожирінням

Показник, одиниці вимірювання	1 підгрупа, n = 27	2 підгрупа, n = 23	p
ЗХС, ммоль/л	6,18 ± 0,14	4,66 ± 0,18	<0,05
ТГ, ммоль/л	2,54 ± 0,18	1,28 ± 0,08	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,56 ± 0,06	1,92 ± 0,04	<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,10 ± 0,51	2,48 ± 0,63	<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52 ± 0,07	0,26 ± 0,04	<0,05
КА	2,96 ± 0,26	1,43 ± 0,37	<0,05

Таблиця 4. Показники ліпідограми в залежності від рівня несфатину-1 в групі хворих з ХСН на тлі ІХС без супутньої метаболічної патології

Показник, одиниці вимірювання	1 підгрупа, n = 26	2 підгрупа, n = 24	p
ЗХС, ммоль/л	5,31 ± 0,42	5,27 ± 0,23	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,68 ± 0,19	1,20 ± 0,13	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	2,48 ± 0,11	2,46 ± 0,08	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,49 ± 0,39	2,56 ± 0,42	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 ± 0,07	0,25 ± 0,06	>0,05
КА	1,14 ± 0,23	1,14 ± 0,52	>0,05

які не досягли рівня достовірності. Слабкий прямий кореляційний зв'язок несфатину-1 з рівнем ХС ЛПВЩ ($r = 0,27$; $p < 0,05$) було встановлено у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу та ожирінням.

У групі пацієнтів із ХСН на тлі ІХС та супутнім ЦД 2 типу було встановлено помірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем несфатину-1 та рівнями проатерогенних ліпідів, таких як ЗХС ($r = -0,46$; $p < 0,05$), ТГ ($r = -0,48$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,42$; $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = -0,40$; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що зі збільшенням рівня несфатину-1 у цих пацієнтів спостерігається тенденція до зниження концентрації цих атерогенних фракцій. Водночас, виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем несфатину-1 та рівнем антиатерогенного ХС ЛПВЩ ($r = 0,39$; $p < 0,05$), що вказує на підвищення ХС ЛПВЩ при зростанні несфатину-1. Кореляційний зв'язок з КА був слабким зворотним ($r = -0,20$; $p > 0,05$) і не досяг рівня статистичної значущості (табл. 6).

Таблиця 5. Взаємозв'язки між рівнем несфатину-1 та показниками ліпідного обміну у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням ($r_{crit} = 0,38$)

Показник, одиниці вимірювання	r	p
ЗХС, ммоль/л	-0,54	<0,05
ТГ, ммоль/л	-0,52	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,27	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,44	<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	-0,43	<0,05
КА	-0,22	>0,05

Таблиця 6. Взаємозв'язки між рівнем несфатину-1 та показниками ліпідного обміну у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	r	p
ЗХС, ммоль/л	-0,46	<0,05
ТГ, ммоль/л	-0,48	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,39	<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,42	<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	-0,40	<0,05
КА	-0,20	>0,05

Таблиця 7. Взаємозв'язки між рівнем несфатину-1 та показниками ліпідного обміну у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця з супутнім ожирінням

Показник, одиниці вимірювання	r	p
ЗХС, ммоль/л	-0,41	<0,05
ТГ, ммоль/л	-0,44	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,40	<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,39	<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	-0,53	<0,05
КА	-0,17	>0,05

Таблиця 8. Взаємозв'язки між рівнем несфатину-1 та показниками ліпідного обміну у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця без супутньої метаболічної патології

Показник, одиниці вимірювання	r	p
ЗХС, ммоль/л	-0,27	>0,05
ТГ, ммоль/л	-0,39	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,17	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,35	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	-0,14	>0,05
КА	-0,28	>0,05

У групі пацієнтів з ХСН на тлі ІХС та супутнім ожирінням також були виявлені кореляційні зв'язки між рівнем несфатину-1 та показниками ліпідного обміну. Спостерігається помірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем несфатину-1 та ЗХС ($r = -0,41$; $p < 0,05$), ТГ ($r = -0,44$; $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = -0,53$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,39$; $p < 0,05$). Помітний прямий кореляційний зв'язок був встановлений між рівнем несфатину-1 та ХС ЛПВЩ ($r = 0,40$; $p < 0,05$, а кореляційний зв'язок з коефіцієнтом атерогенності (КА) був слабким зворотним ($r = -0,21$; $p > 0,05$) і не досяг рівня статистичної значущості (табл. 7).

Проведений кореляційний аналіз у даній групі демонструє дещо іншу картину взаємозв'язків порівняно з групами з супутньою метаболічною патологією. Тут спостерігаються слабкі зворотні кореляційні зв'язки

між рівнем несфатину-1 та ЗХС ($r = -0,27$; $p > 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = -0,14$; $p > 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,35$; $p > 0,05$), КА ($r = -0,28$; $p > 0,05$), які не є статистично значущими. Встановлено достовірний помірний зворотний кореляційний зв'язок між несфатином-1 та ТГ ($r = -0,39$; $p < 0,05$), що свідчить про те, що зі збільшенням рівня несфатину-1, рівень ТГ має тенденцію до зниження (табл. 8).

Таким чином, у пацієнтів з ХСН на тлі ІХС без супутньої метаболічної патології, лише для ТГ виявлено статистично значущий зворотний кореляційний зв'язок з рівнем несфатину-1. Для інших показників ліпідного обміну зв'язки були слабкими і не досягли рівня достовірності.

Отримані результати свідчать про те, що вплив рівня несфатину-1 на показники ліпідного обміну є більш вираженим та переважно позитивним (зниження проатерогенних фракцій та КА, підвищення антиатерогенних) у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу, які мають супутню метаболічну патологію. У пацієнтів без супутніх метаболічних порушень вплив несфатину-1 на ліпідний профіль є менш однозначним або відсутнім для деяких показників, а для ХС ЛПНЩ спостерігається навіть тенденція до зростання при вищому рівні несфатину-1. Щодо ТГ, у групі без метаболічних порушень спостерігається статистично значуще зниження даного показника, порівняно з групами хворих з супутньою метаболічною патологією. Цей «парадокс» підкреслює важливість розгляду несфатину-1 як потенційного біомаркера та терапевтичної мішені, особливо у контексті коморбідних метаболічних порушень при ХСН ішемічного генезу.

Обговорення

Отримані нами результати демонструють складний, але переважно позитивний взаємозв'язок між рівнем сироваткового несфатину-1 та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу, особливо у поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням та узгоджуються з сучасними даними літератури.

За останні роки ряд досліджень підтверджують багатогранні ефекти несфатину-1, включаючи його роль у регуляції ліпідного обміну та серцево-судинної системи. Науковці [6,7,8], підкреслюють, що несфатин-1 залучений до регуляції харчової поведінки та ліпідного обміну, інгібуючи накопичення жиру та прискорюючи його розщеплення, що в цілому перешкоджає розвитку ліпідозалежних захворювань, таких як ожиріння та метаболічний синдром. Це добре корелює з нашими даними щодо зниження ЗХС, ТГ та ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2 типу при високому рівні несфатину-1.

Дослідження Chen et al. на мишачих моделях діабетичної кардіоміопатії показали, що лікування несфатином-1 покращує чутливість до інсуліну та послаблює діабетичну дисліпідемію, знижуючи рівні ЗХС, ТГ та ЛПНЩ [9]. Це додатково підтримує наше спостереження щодо позитивного впливу несфатину-1 на ліпідний профіль у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Деякі дослідження вказують на те, що рівень несфатину-1 може бути знижений при ішемічній хворобі

серця та гострому інфаркті міокарда, що може свідчити про його захисну роль. Наприклад, дослідження Kuymcu et al. виявило нижчі рівні несфатину-1 у пацієнтів з повільним коронарним кровотоком, що асоціюється із запаленням та ендотеліальною дисфункцією [10].

Оскільки несфатин-1 має регулюючий вплив на енергетичний метаболізм, серцеву функцію та зменшення маси тіла, його роль як біомаркера та потенційної терапевтичної мішені в контексті метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань активно досліджується [11,12,13]. Деякі публікації зазначають негативну кореляцію між рівнем несфатину-1 та індексом маси тіла, HbA1c, ЗХС та ТГ у пацієнтів з предіабетом [14]. Це узгоджується з нашими результатами щодо зниження атерогенних ліпідів у групах з метаболічною патологією.

«Парадокс», виявлений у групі хворих з ХСН ішемічного генезу без метаболічної патології, відкриває нові питання щодо складності регуляції ліпідного обміну та ролі несфатину-1, підкреслюючи необхідність подальших досліджень для розуміння його багатогранних ефектів. Так, на противагу дослідженню Luo JJ et al. [6], в якому розглядаються сприятливі ефекти несфатину-1 (наприклад, інгібування ліпогенезу, посилення ліполізу), та його роль у ліпідному обміні, цей висновок є цікавим і потенційно унікальним, оскільки він вказує на складніші та, можливо, контекстозалежні механізми дії несфатину-1, ніж вважалося раніше. Він може свідчити про те, що вплив несфатину-1 на ліпідний обмін може відрізнятися або бути менш вираженим за відсутності метаболічного обтяження, або ж його дія може бути перекрита іншими регуляторними шляхами, наприклад, генетично опосередкованою відповіддю. Так, Yanar F et al. [15] у своєму дослідженні виявили, що специфічні генетичні варіації, такі як SNP rs214101 у гені NUCB2/несфатину-1, можуть безпосередньо модулювати метаболічні параметри, підкреслюючи вплив генетики на дію несфатину-1.

Підсумовуючи, наші дані свідчать про те, що вищий рівень несфатину-1 у сироватці крові може відігравати протективну роль у покращенні ліпідного профілю у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу на тлі ЦД 2 типу та/або ожиріння, що підкріплюється сучасними науковими даними. Однак механізми, що лежать в основі цих ефектів, та потенційні відмінності у впливі несфатину-1 у пацієнтів без метаболічної патології вимагають подальших поглиблених досліджень для кращого розуміння його фізіологічної ролі та клінічного значення.

Висновки

1. Дане дослідження підтверджує високу поширеність та обтяжливий перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу, яка часто супроводжується цукровим діабетом 2 типу, ожирінням та дисліпідемією. Ці коморбідні стани взаємно посилюють негативний вплив на серцево-судинну систему, значно ускладнюючи діагностику, лікування та прогноз для пацієнтів. Вивчення таких комплексних взаємозв'язків є критично важливим для сучасної кардіології.

2. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця, обтяженою супутнім цукровим діабетом 2 типу та/або ожирінням, продемонстровано, що вищий рівень сироваткового несфатину-1 асоціюється зі статистично значущим покращенням показників ліпідного обміну. Це виявляється у достовірно більш низьких рівнях загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, а також коефіцієнта атерогенності, при одночасно більш високих рівнях холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Це підтверджує, що несфатин-1 може відігравати важливу протективну роль у корекції дисліпідемії в умовах метаболічного стресу.

3. Дослідження виявило неочікувані кореляційні зв'язки у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу без супутніх метаболічних порушень. У цій групі підвищений рівень несфатину-1 не мав статистично значущого позитивного впливу на більшість показників ліпідного профілю, а в деяких випадках (наприклад, для холестерину ліпопротеїдів низької щільності) навіть асоціювався з тенденцією до збільшення, тоді як для тригліцеридів було зафіксовано статистично значуще зниження. Цей «парадокс» ставить під сумнів універсальність протективних ефектів несфатину-1 та вказує на можливу контекстозалежність його дії, що вимагає подальших поглиблених досліджень для з'ясування механізмів, які модулюють його вплив за відсутності метаболічних розладів.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження підкреслюють потенційну цінність несфатину-1 як біомаркера для стратифікації ризику та моніторингу ефективності лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження, особливо у поєднанні з метаболічною патологією. Виявлені зв'язки також відкривають перспективи для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на модуляцію рівня або активності несфатину-1 з метою покращення ліпідного обміну та серцево-судинних наслідків.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету «Патогенетичне обґрунтування клініко-діагностичних, прогностичних та терапевтичних маркерів у хворих на ішемічну хворобу серця за умов поліморбідності», державний реєстраційний № 0123U100331 (2023–2025 рр.).

Конфлікт інтересів:

відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 11.08.2025

Схвалено до друку / Accepted: 28.08.2025

Відомості про авторів:

Боровик К. М., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка А. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2155-4865

Кадикова О. І., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0108-0597

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8285-6763

Бабаджан В. Д., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3939-4209

Риндіна Н. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2731-4491

Сипало А. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9813-5944

Information about the authors:

Borovyk K. M., PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kadykova O. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kravchun P. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Babadzhan V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Ryndina N. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Sypalo A. O., PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.



Катерина Боровик (Kateryna Borovyk)
borovyk.kateryna@gmail.com

References

1. Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail.* 2022;28(5):e1-e167. doi: [10.1016/j.cardfail.2022.02.010](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.010)
2. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(21):e984-e1010. doi: [10.1161/CIR.0000000000000973](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973)
3. Bánfi-Bacsárdi F, Kazay Á, Gergely TG, Forrai Z, Füzesi TP, Hanuska LF, et al. Therapeutic Consequences and Prognostic Impact of Multimorbidity in Heart Failure: Time to Act. *J Clin Med.* 2025;14(1):139. doi: [10.3390/jcm14010139](https://doi.org/10.3390/jcm14010139)
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455). Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(44):4255. doi: [10.1093/eurheartj/ehz826](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826)
5. Tekin T, Cicek B, Konyaligil N. Regulatory Peptide Nesfatin-1 and its Relationship with Metabolic Syndrome. *Eurasian J Med.* 2019;51(3):280-4. doi: [10.5152/eurasianjmed.2019.18420](https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2019.18420)
6. Luo JJ, Wen FJ, Qiu D, Wang SZ. Nesfatin-1 in lipid metabolism and lipid-related diseases. *Clin Chim Acta.* 2021;522:23-30. doi: [10.1016/j.cca.2021.08.005](https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.005)
7. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavarioli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and

Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.* 2020;11:578966. doi: [10.3389/fphys.2020.578966](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966)

8. Matta RA, El-Hini SH, Salama AM, Moaness HM. Serum nesfatin-1 is a biomarker of pre-diabetes and interplays with cardiovascular risk factors. *Egypt J Intern Med.* 2022;34:15. doi: [10.1186/s43162-022-00106-y](https://doi.org/10.1186/s43162-022-00106-y)
9. Chen X, Lv Y, Gao S, Li Y, An W, Zhang Y. Nesfatin-1 protects against diabetic cardiomyopathy in the streptozotocin-induced diabetic mouse model via the p38-MAPK pathway. *Bioengineered.* 2022;13(6):14670-81. doi: [10.1080/21655979.2022.2100860](https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2100860)
10. Kuyumcu M, Al Bitar F, Yildiz A, Altıparmak IH. Nesfatin-1 Levels in Patients with Slow Coronary Flow. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2519183. doi: [10.1155/2018/2519183](https://doi.org/10.1155/2018/2519183)
11. Angelone T, Rocca C, Pasqua T. Nesfatin-1 in cardiovascular orchestration: From bench to bedside. *Pharmacol Res.* 2020;156:104766. doi: [10.1016/j.phrs.2020.104766](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104766)
12. Karvane HB, Esfandiari H, Qutaiba O, Allela B, Mahdi MS, Al-Nuaimi AM, et al. Metabolic syndrome in association with novel dietary index, metabolic parameters, nesfatin-1 and omentin-1. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):257. doi: [10.1186/s12902-024-01791-2](https://doi.org/10.1186/s12902-024-01791-2)
13. Kadoglou NP, Korakas E, Lampropoulos S, Maratou E, Kassimis G, Patsourakos N, et al. Plasma nesfatin-1 and DDP-4 levels in patients with coronary artery disease: Kozani study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):166. doi: [10.1186/s12933-021-01355-x](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01355-x)
14. Nguyen MT, Pham VA, Nguyen QD, Tran DM, Nguyen QP, Tran TT, et al. A cross-sectional study on the Nesfatin-1 serum levels of Vietnamese patients with pre-diabetes. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023;69(5):e20221388. doi: [10.1590/1806-9282.20221388](https://doi.org/10.1590/1806-9282.20221388)
15. Yanar F, Tokat B, Bugra Z, Öztürk O, Yılmaz Aydoğan H. Rs214101 Variation of NUCB2/Nesfatin-1 Gene: Effects on Metabolic Parameters Independent of Type 2 Diabetes or Obesity in Coronary Artery Disease. *J Hum Genet Genomics.* 2018;2(1):e80059. doi: [10.5812/jhgg.80059](https://doi.org/10.5812/jhgg.80059)

Comparative assessment of video capsule endoscopy and computed tomography in the diagnosis of small bowel tumors in patients with gastrointestinal bleeding

A. O. Mylianovska^{1,A,B,C,D,F}, Ya. P. Feleshtynskyi^{1,A,E,F}, V. Yu. Pirogovsky^{1,A,B,C,E,F}, M. O. Yosypenko^{1,A,C,D,E,F}, B. V. Sorokin^{1,A,E,F}, S. O. Zlobenets^{1,A,B,F}, Yu. R. Yavorska^{2,B,C}

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, ²Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Aim: this study aimed to comprehensively compare the diagnostic capabilities of modern video capsule endoscopy (VCE) and standard computed tomography (CT) in detecting small bowel tumors in patients presenting with gastrointestinal bleeding.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of diagnostic data from 128 patients exhibiting clinical manifestations of small bowel bleeding. The patients were divided into two clinically comparable groups based on their chosen diagnostic approach. Group I comprised 65 patients who underwent VCE, while Group II included 63 patients whose diagnosis was facilitated by contrast-enhanced CT. A crucial inclusion criterion for all patients in both groups was prior gastroscopy and colonoscopy that failed to identify the source of bleeding.

Results. The study's findings demonstrated a substantial difference in the diagnostic efficacy of the methods. In the VCE group, tumors as a cause of bleeding were identified in 11 (16.9 %) patients, whereas in the CT group, an analogous diagnosis was established in only 6 (9.5 %) patients. A pivotal observation was that among Group II patients with negative CT results, subsequent application of VCE led to the detection of an additional 7 small bowel tumors, none exceeding 10 mm in size. This clearly indicates the superior diagnostic value of VCE for identifying small bowel neoplasms, particularly those of diminutive size, compared to CT.

Conclusions. This research substantiates that VCE exhibits significantly higher diagnostic effectiveness compared to CT for detecting small bowel tumors up to 10 mm. The detection rate was 16.9 % for VCE versus 9.5 % for CT ($p < 0.05$), thereby justifying its application for the early and precise diagnosis of this pathology.

Keywords:

small bowel tumors, video capsule endoscopy, computed tomography, pathomorphological examination of tumors, gastrointestinal bleeding.

Pathologia.

2025;22(3):207-212

Порівняльне оцінювання відеокапсульної ендоскопії та комп'ютерної томографії в діагностиці пухлин тонкої кишки в пацієнтів із шлунково-кишковою кровотечею

А. О. Милянєвська, Я. П. Фелештинський, В. Ю. Пироговський, М. О. Йосипенко, Б. В. Сорокін, С. О. Злобенець, Ю. Р. Яворська

Мета роботи – детальне порівняльне оцінювання діагностичних можливостей сучасної технології відеокапсульної ендоскопії (ВКЕ) та стандартної комп'ютерної томографії (КТ) для виявлення пухлин тонкої кишки в пацієнтів із шлунково-кишковою кровотечею.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз діагностичних даних 128 пацієнтів із клінічними проявами кровотечі з тонкої кишки. Пацієнтів поділили на дві клінічно зіставні групи залежно від діагностичного методу, що застосували. До групи I залучили 65 пацієнтів, яким виконано ВКЕ, а до групи II – 63 пацієнти, в яких діагностику здійснили за допомогою контраст-підсиленої КТ. Важливий критерій залучення для всіх пацієнтів обох груп – попередня гастроскопія та колоноскопія, під час яких джерела кровотечі не виявлено.

Результати. У результаті дослідження встановили суттєву різницю за діагностичною ефективністю методів. У групі ВКЕ пухлини як причину кровотечі виявлено в 11 (16,9 %) пацієнтів, а в групі КТ цей діагноз встановлено лише у 6 (9,5 %) пацієнтів. У пацієнтів із групи II, які за даними КТ мали негативний результат, під час наступної ВКЕ виявлено ще 7 пухлин тонкої кишки, що за розмірами не перевищували 10 мм. Ці дані підтверджують вищу діагностичну цінність ВКЕ для виявлення новоутворень тонкої кишки, особливо невеликих, порівняно з КТ.

Висновки. ВКЕ має суттєво вищу діагностичну ефективність порівняно з КТ для виявлення пухлин тонкої кишки розміром менше ніж 10 мм. Частота виявлення пухлин становила 16,9 % для ВКЕ та 9,5 % для КТ ($p < 0,05$). Ці дані обґрунтовують доцільність застосування ВКЕ для ранньої та точної діагностики цієї патології.

Ключові слова:

пухлини тонкої кишки, відеокапсульна ендоскопія, комп'ютерна томографія, патоморфологічне дослідження пухлин, шлунково-кишкова кровотеча.

Патологія. 2025.

Т. 22, № 3(65).
С. 207-212

The past decade has witnessed a rising incidence of malignant neoplasms within the digestive system. Among these, small bowel tumors represent a distinctive position, accounting for approximately 3% of all gastrointestinal malignancies [1]. The primary challenge in their diagnosis stems from the small intestine's anatomical intricacies, rendering it less accessible to conventional endoscopic modalities such as gastroscopy and colonoscopy [2]. Pathologies in this segment of the intestine can often remain asymptomatic for extended periods or present with non-specific clinical signs. This frequently culminates in delayed diagnosis, which, in turn, precipitates the development of complications and the dissemination of the neoplastic process [3].

Technological advancements, notably the advent of video capsule endoscopy (VCE) into clinical practice, have transformed the non-invasive and comprehensive examination of the small intestine. Unlike enteroscopy, VCE does not permit biopsy or therapeutic interventions. However, enteroscopy is an invasive procedure necessitating general anesthesia and is associated with a relatively high risk of complications. Furthermore, even with balloon-assisted enteroscopy, complete visualization of the entire small bowel can be challenging due to adhesions or complex anatomical variations. Thus, VCE emerges as a compelling alternative for such patients [4,5,6,7,8].

The diagnostic utility of traditional radiological methods, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), is limited in detecting small bowel tumors, particularly when their size is less than 10 mm. This limitation can be attributed to intestinal peristalsis during the procedure, abdominal organ movements during patient respiration, and the high probability that small lesions may be missed if they do not fall within the scanner's plane of section. In our view, the strategic deployment of video capsule endoscopy offers a valuable opportunity to enhance the early diagnosis of small bowel neoplasms in patients with gastrointestinal bleeding [9,10,11,12,13].

Aim

This study aimed to comprehensively compare the diagnostic capabilities of modern video capsule endoscopy and standard computed tomography in detecting small bowel tumors in patients presenting with gastrointestinal bleeding.

Materials and methods

This study rigorously adhered to the bioethical principles outlined in the Helsinki Declaration. All participating patients provided informed consent prior to their inclusion in the study. A comprehensive analysis was performed on the diagnostic data of 128 patients suffering from small bowel bleeding. Patient ages ranged from 17 to 65 years, with a mean age of 41.0 ± 1.1 years. The cohort included 60 (46.8 %) males and 68 (53.2 %) females.

Patients were stratified into two distinct groups based on their diagnostic approach. Group I comprised 65 patients with clinical presentations of small bowel bleeding

who underwent video capsule endoscopy between 2010 and 2024. Prior to VCE, all patients in this group had undergone gastroscopy and colonoscopy, neither of which identified the source of bleeding. Group II included 63 patients with small bowel bleeding whose diagnosis was performed using a radiological method, specifically contrast-enhanced computed tomography, also between 2010 and 2024. Similarly, all patients in Group II had previously undergone negative gastroscopy and colonoscopy for the bleeding source.

The patient groups were comparable in terms of age and gender, ensuring homogeneity for analysis. It is pertinent to note that the study is retrospective in nature, and patient allocation to groups was based on clinical practice rather than randomization. This approach may introduce selection bias and is acknowledged as a limitation of this study.

All patients in both groups were prepared for their respective examinations using polyethylene glycol preparations according to standard instructions and followed a low-residue diet for three days prior to the procedure.

Video capsule endoscopy was performed using the OMOM1, OMOM2, and OMOM HD systems. The system typically consists of a specialized antenna belt, a data recorder for video capture, a disposable video capsule, and dedicated software. Patients, in a fasting state, swallowed the video capsule with a small amount of water. The capsule traversed the gastrointestinal tract propelled by intestinal peristalsis, transmitting images to the recorder for storage. Data from the recorder were subsequently downloaded to a computer program for detailed physician analysis.

Computed tomography scans were performed on GE Revolution EVO (128 slices) and Siemens Somatom Go (32–64 slices) tomographs, with the administration of iodine-containing contrast agents administered for enhancement.

Following surgical interventions, resected gross specimens were dispatched for pathohistological examination. Biopsy samples were fixed in 10 % neutral buffered formalin solution (pH 7.4) for 24–36 hours. Histological sections, 4–5 μ m thick, were prepared from paraffin blocks using a rotary microtome. These sections were then stained with hematoxylin and eosin (H & E) and subjected to periodic acid-Schiff (PAS) reaction. Additionally, immunohistochemical (IHC) analysis was conducted using monoclonal antibodies against CD138, CD68, CD20, and α -SMA. Microscopic examination was carried out using a Zeiss "Primo Star" light microscope.

Results

The examination results for patients in Group I are presented in *Table 1*.

As shown, VCE identified the following causes of bleeding: erosive enteritis in 24 (36.9 %) patients, small bowel angioectasias in 15 (23.0 %), small bowel tumors in 11 (16.9 %), Crohn's disease in 8 (12.3 %), and small bowel diverticula in 2 (3.0 %) patients. In 11 patients within this group, small bowel tumors were determined to be the

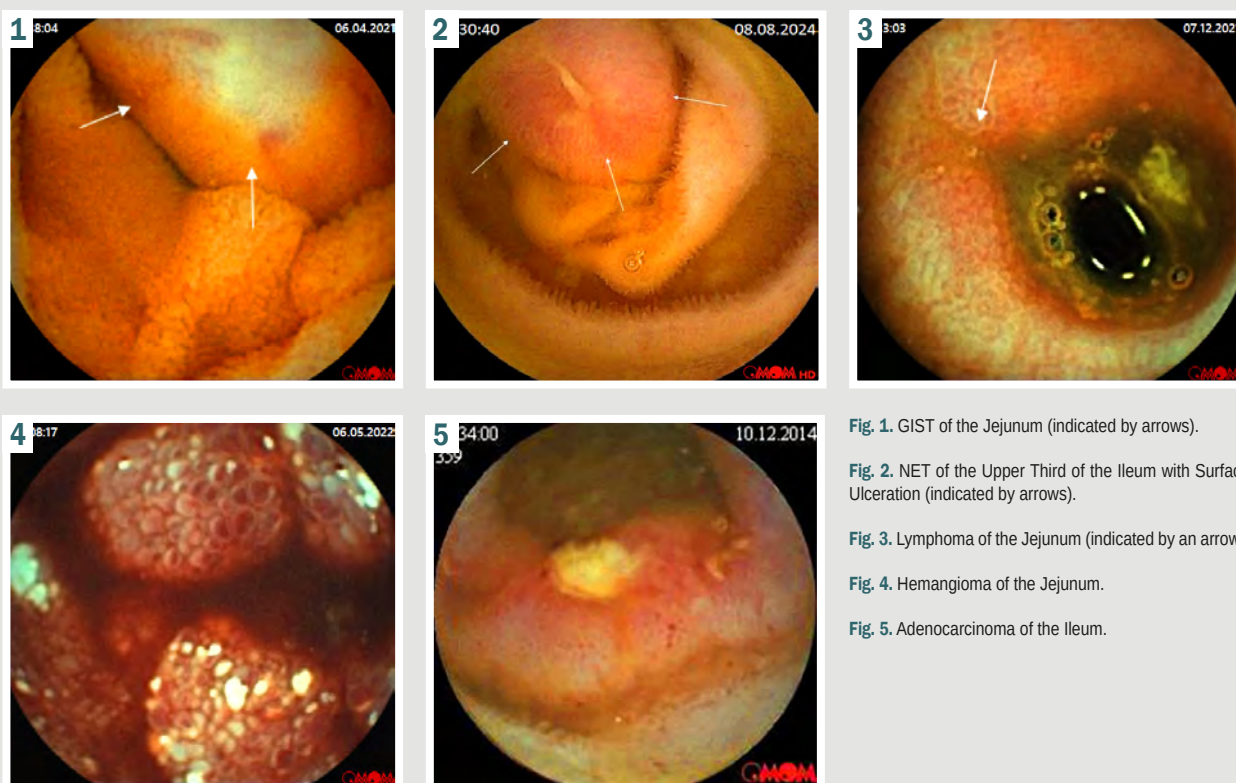


Fig. 1. GIST of the Jejunum (indicated by arrows).

Fig. 2. NET of the Upper Third of the Ileum with Surface Ulceration (indicated by arrows).

Fig. 3. Lymphoma of the Jejunum (indicated by an arrow).

Fig. 4. Hemangioma of the Jejunum.

Fig. 5. Adenocarcinoma of the Ileum.

cause of bleeding. All these patients underwent surgical intervention involving resection of the tumor-containing small bowel segment. Pathohistological examination of the resected tumors revealed the following diagnoses: gastrointestinal stromal tumors (GIST) in 4 cases (Fig. 1), neuroendocrine tumors (NET) in 3 (Fig. 2), lymphomas in 2 (Fig. 3), adenocarcinoma in 1 (Fig. 5), and hemangioma in 1 case (Fig. 4). The sizes of these tumors ranged from 5 mm to 10 mm.

The results of examinations conducted in Group II patients are summarized in Table 2.

As observed, in 46 (73 %) patients within this group, computed tomography failed to identify the source of bleeding. Crohn's disease of the small bowel was diagnosed in 8 (12.6 %) patients, tumors in 6 (9.5 %), and diverticula in 3 (4.7 %). Consequently, in 6 patients of Group II, small bowel tumors were identified as the cause of bleeding. These patients subsequently underwent surgical resection of the affected segment. Postoperative histological examination of these tumors revealed the following diagnoses: 1 GIST, 1 NET, 1 lymphoma, and 3 adenocarcinomas. The sizes of these tumors ranged from 20 mm to 50 mm.

To evaluate the diagnostic efficacy of each modality, a comparative statistical analysis was performed. The detection rate for small bowel tumors was significantly greater in the VCE group (Group I) at 16.9 % (11 of 65 patients) versus the CT group (Group II), where the rate was 9.5 % (6 of 63 patients). This difference was statistically significant ($p < 0.05$, χ^2 test). Additionally, there was a statistically significant disparity in the size of the tumors identified by each method. VCE was more adept at detecting smaller tumors (ranging from 5 mm

Table 1. Results of examination in Group I patients

Diagnosis	Number of patients	%
Erosive Enteritis	24	36.9
Small Bowel Angioectasias	15	23.0
Small Bowel Tumors	11	16.9
Crohn's Disease	8	12.3
Small Bowel Diverticula	2	3.0
Source Undetermined	5	7.6
Total	65	100.0

Table 2. Results of examination in Group II patients

Diagnosis	Number of patients	%
Source undetermined	46	73.0
Crohn's disease	8	12.6
Tumors	6	9.5
Diverticula	3	4.7
Total	63	100.0

to 10 mm), while CT typically identified much larger lesions (ranging from 20 mm to 50 mm) ($p < 0.001$, Mann-Whitney U-test).

A key finding of the study was that patients in whom CT did not detect a source of bleeding ($n = 46$) subsequently underwent video capsule endoscopy. VCE results in this subgroup revealed: 7 additional small bowel tumors, 28 erosive enteropathies, 8 angioectasias, and 3 cases of small bowel Crohn's disease. Histological analysis of these newly identified tumors confirmed that 5 were GISTs (Figs. 6, 7, 8, 9).

Importantly, the size of these tumors typically did not exceed 10 mm.

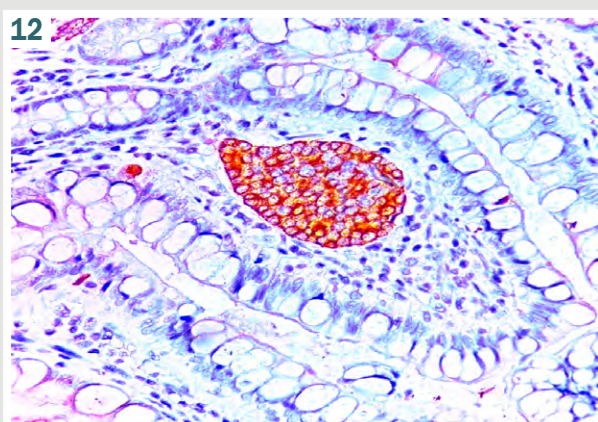
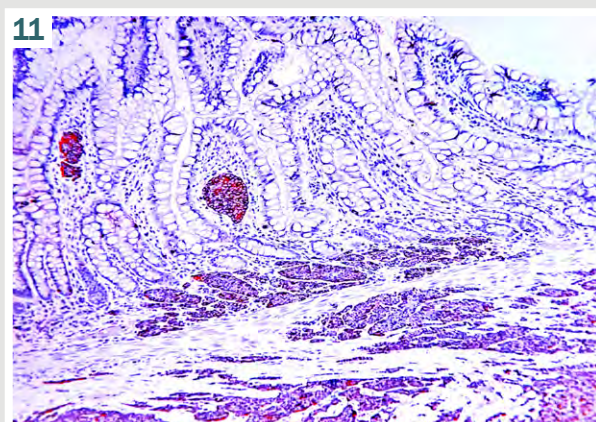
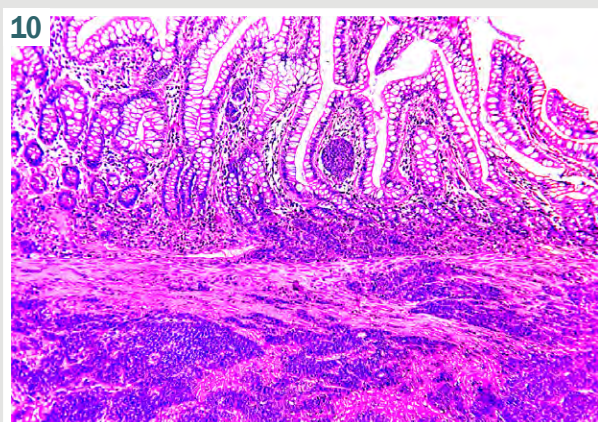
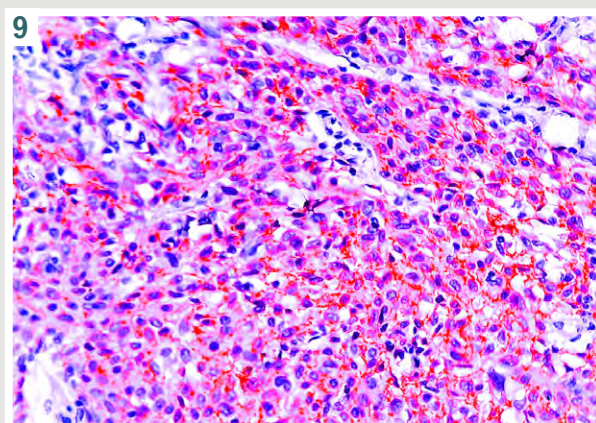
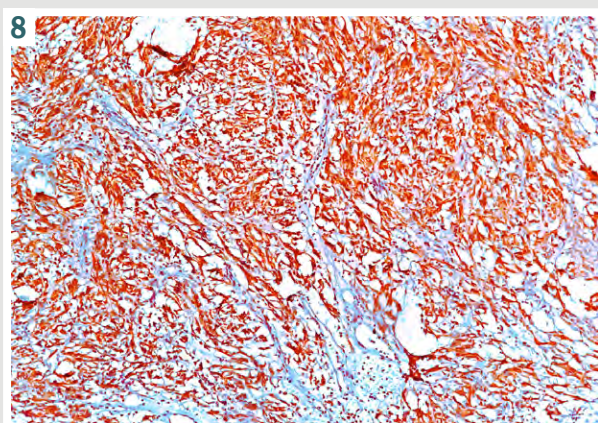
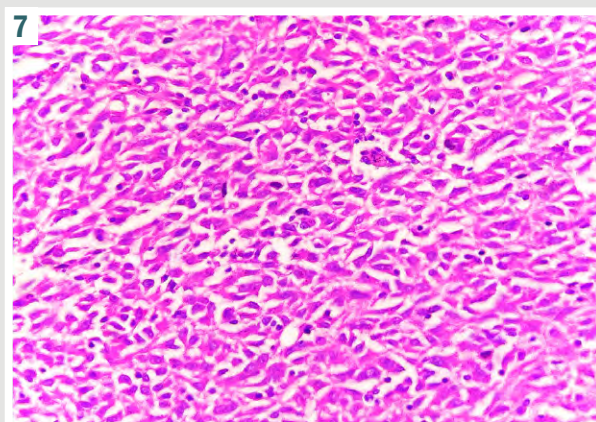
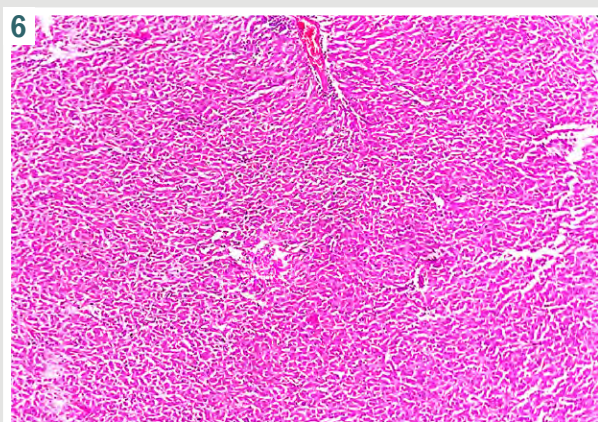


Fig. 6. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine. **A:** low-power view (H & E, ×40) reveals a spindle-cell tumor arising from the muscularis propria.

Fig. 7. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine. **B:** high-power view (H & E, ×400) shows spindle cells arranged in fascicles with eosinophilic cytoplasm and elongated nuclei.

Fig. 8. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine. **C:** Immunohistochemical staining for KIT (CD117) demonstrates strong cytoplasmic and membranous positivity. ×100.

Fig. 9. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine. **D:** Immunohistochemical staining for KIT (CD117) demonstrates strong cytoplasmic and membranous positivity. ×400 and 2 were NETs (Figs. 10, 11, 12).

Fig. 10. Well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) of the small intestine. **A:** Low-power view (H & E, ×100) displays nests and trabeculae of uniform cells involving the mucosa and submucosa.

Fig. 11. Well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) of the small intestine. **B:** Chromogranin A and synaptophysin immunostains show diffuse cytoplasmic positivity in neoplastic cells. ×100.

Fig. 12. Well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) of the small intestine. **C:** Chromogranin A and synaptophysin immunostains show diffuse cytoplasmic positivity in neoplastic cells. ×400.

Discussion

In this study, we meticulously compared the diagnostic utility of video capsule endoscopy and computed tomography for identifying small bowel tumors in patients presenting with obscure gastrointestinal bleeding. Our findings demonstrated a statistically significant superiority of VCE. The tumor detection rate was 16.9 % in the VCE-first group (Group I), compared to 9.5 % in the CT-first group (Group II) ($p < 0.05$).

Furthermore, our research underscored a key advantage of VCE in identifying small neoplasms. Tumors detected via VCE were considerably smaller (5–10 mm) than those found by CT (20–50 mm), a difference that was statistically significant ($p < 0.001$). This was further evidenced in 46 patients from the CT group, where initial scans were negative; a follow-up VCE successfully identified 7 additional tumors, all under 10 mm.

Taken together, these findings strongly suggest that video capsule endoscopy is a substantially more sensitive modality for the early diagnosis of small bowel tumors, particularly for detecting small lesions missed by standard CT.

Our results are consistent with and augment findings from other studies. For instance, Heo et al. presented a retrospective study evaluating the role of VCE in identifying the cause of obscure gastrointestinal bleeding in patients with negative CT heterography [14]. In their study, 30 patients underwent VCE after negative CT enterography, and a definitive diagnosis was established in 17 (57 %) of these patients based on VCE results. Our research not only corroborates these conclusions but also encompasses a larger patient cohort and employs newer generation video capsule systems with improved technical parameters.

Conclusions

1. The application of video capsule endoscopy possesses high diagnostic value for detecting small bowel tumors, especially those up to 10 mm in size, in patients with gastrointestinal bleeding following negative gastro-colonoscopy results.

2. Video capsule endoscopy demonstrated significantly superior efficacy compared to computed tomography in diagnosing small bowel tumors up to 10 mm that manifested as gastrointestinal bleeding, with detection rates of 16.9 % versus 9.5 % ($p < 0.05$) respectively.

3. The findings corroborate that diagnostic efficiency for small bowel tumors is markedly enhanced through the utilization of video capsule endoscopy, enabling earlier and more precise diagnosis and facilitating timely and appropriate treatment.

Limitations of the study

Despite the compelling results, it is imperative to acknowledge the limitations of this work. Firstly, the retrospective and non-randomized nature of the study introduces a risk of selection bias, as the choice of diagnostic method might have been influenced by the patient's initial condition or other clinical factors. Secondly, the extended patient recruitment period (14 years) spans a period of significant evolution in both CT and VCE technologies, which could have impacted comparative effectiveness at different time points. Future prospective, randomized controlled trials are necessary to further validate the obtained results.

Ethical approval

The Bioethics and Academic Integrity Committee of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine reviewed the materials presented in this article and confirmed that they comply with all applicable ethical standards, including those outlined in the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and other relevant regulatory documents (Protocol No. 3, 10 October 2025).

Funding

The study was performed without financial support.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 28.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 10.11.2025

Схвалено до друку / Accepted: 18.11.2025

Information about the authors:

Mylianova A. O., MD, PhD, Assistant of Department of Surgery No. 2, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: 0000-0003-4757-8291

Feleshtynskyi Ya. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery No. 2, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: 0000-0003-4376-4265

Pirogovsky V. Yu., MD, PhD, Associate Professor, Assistant of Department of Surgery No. 2, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-7453-991X

Yosypenko M. O., MD, PhD, Associate Professor of Department of Surgery No. 2, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-2659-1238

Sorokin B. V., MD, PhD, DSc, Professor of Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: 0000-0003-0511-7550

Zlobenets S. O., MD, PhD student, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: 0009-0009-7762-0041

Yavorska Yu. R., MD, Pathologist, Non-Commercial Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", Ukraine.

ORCID ID: 0009-0006-0089-7200

Відомості про авторів:

Мілянська А. О., PhD, асистент каф. хірургії № 2, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Фелештинський Я. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії № 2, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Піроговський В. Ю., канд. мед. наук, доцент, асистент каф. хірургії № 2, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Йосипенко М. О., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Сорокін Б. В., д-р мед. наук, професор каф. онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Злобенець С. О., аспірант каф. онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Яворська Ю. Р., лікар-патологоанатом, КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», Україна.



Михайло Йосипенко (Mikhaylo Yosypenko)
surgeryukraine@ukr.net

References

1. Vlachou E, Koffas A, Toumpanakis C, Keuchel M. Updates in the diagnosis and management of small-bowel tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2023;64-65:101860. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101860

2. Ferretti F, Branchi F, Orlando S, Roncoroni L, Barigelletti G, Fabiano S, et al. Effectiveness of Capsule Endoscopy and Double-Balloon Enteroscopy in Suspected Complicated Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):941-9.e3. doi: [10.1016/j.cgh.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.010)
3. Cortegoso Valdivia P, Skonieczna-Żydecka K, Elosua A, Sciberras M, Piccirelli S, Rullan M, et al. Indications, Detection, Completion and Retention Rates of Capsule Endoscopy in Two Decades of Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1105. doi: [10.3390/diagnostics12051105](https://doi.org/10.3390/diagnostics12051105)
4. Zhang C, Hong L, Zhang T, Sun P, Sun J, Zhou J, et al. Clinical characteristics of small bowel tumors diagnosed by double-balloon endoscopy: Experience from a Chinese tertiary hospital. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(1):30-5. doi: [10.5152/tjg.2020.19115](https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19115)
5. Sciberras M, Conti K, Elli L, Scaramella L, Riccioni ME, Marmo C, et al. Score reproducibility and reliability in differentiating small bowel subepithelial masses from innocent bulges. *Dig Liver Dis*. 2022;54(10):1403-9. doi: [10.1016/j.dld.2022.06.027](https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.06.027)
6. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(1):144-54. doi: [10.21037/jgo.2018.08.20](https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.20)
7. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):8-19. doi: [10.1159/000111034](https://doi.org/10.1159/000111034)
8. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707-12. doi: [10.1097/MPA.0b013e3181ec124e](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ec124e)
9. Picus D, Glazer HS, Levitt RG, Husband JE. Computed tomography of abdominal carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143(3):581-4. doi: [10.2214/ajr.143.3.581](https://doi.org/10.2214/ajr.143.3.581)
10. Soyer P, Aout M, Hoeffel C, Vicaut E, Placé V, Boudiaf M. Helical CT-enteroclysis in the detection of small-bowel tumours: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2013;23(2):388-99. doi: [10.1007/s00330-012-2595-y](https://doi.org/10.1007/s00330-012-2595-y)
11. Amzallag-Bellenger E, Soyer P, Barbe C, Diebold MD, Cadiot G, Hoeffel C. Prospective evaluation of magnetic resonance enterography for the detection of mesenteric small bowel tumours. *Eur Radiol*. 2013;23(7):1901-10. doi: [10.1007/s00330-013-2800-7](https://doi.org/10.1007/s00330-013-2800-7)
12. Anzidei M, Napoli A, Zini C, Kirchin MA, Catalano C, Passariello R. Malignant tumours of the small intestine: a review of histopathology, multidetector CT and MRI aspects. *Br J Radiol*. 2011;84(1004):677-90. doi: [10.1259/bjrr/20673379](https://doi.org/10.1259/bjrr/20673379)
13. Soyer P. Obscure gastrointestinal bleeding: difficulties in comparing CT enterography and video capsule endoscopy. *Eur Radiol*. 2012;22(6):1167-71. doi: [10.1007/s00330-012-2398-1](https://doi.org/10.1007/s00330-012-2398-1)
14. Heo HM, Park CH, Lim JS, Lee JH, Kim BK, Cheon JH, et al. The role of capsule endoscopy after negative CT enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol*. 2012;22(6):1159-66. doi: [10.1007/s00330-011-2374-1](https://doi.org/10.1007/s00330-011-2374-1)

Порівняльне дослідження функціональної активності мононуклеарних клітин крові за продукцією цитокінів під впливом наночастинок діоксиду титану з різним вмістом сірки *in vitro*

О. П. Яворовський^{1,A,E,F}, А. І. Курченко^{1,A,E,F}, В. М. Рябовол^{1,B,C,D,E},
В. С. Савченко^{2,B,C}, О. О. Яворовська^{3,C,E}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ, ³Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити вплив наночастинок TiO₂ (анатазу) з різним вмістом сірки на функціональну активність мононуклеарних клітин периферичної крові здорових донорів в умовах *in vitro* за продукцією цитокінів IL-1β, IL-4, IL-6, TNF-α.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження слугували нанопорошок діоксиду титану кристалічної форми – анатаз, розміром 21-28 нм з різним вмістом сірки (0,04 %, 0,16 %, 0,83 %), розроблений Інститутом проблем матеріалознавства імені І.М. Францевича. Мононуклеарні клітини периферичної крові донорів-добровольців (n = 30) *in vitro* інкубували в умовах відсутності стимулюючого агента, при стимуляції мітогеном ФГА та при стимуляції суспензій наночастинок TiO₂ по 10 мкл в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл. Імуноферментним методом (ELISA) в супернатантах мононуклеарних клітин визначали концентрацію цитокінів (IL-1β, IL-6, IL-4, TNF-α), тестування проводилося за допомогою імуноферментного аналізатора «Stat Fax-303 Plus».

Результати. Дослідження *in vitro* показали, що наноматеріал у концентраціях, починаючи з 0,3 мкг/мл для нано-TiO₂ з 0,16 % і 0,83 % вмістом сірки здатен пригнічувати функціональну активність мононуклеарних клітин периферичної крові з достовірним зменшенням продукції цитокінів IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-4 у донорів (p < 0,05), що може порушувати функціональний стан імунної системи. Під впливом нано-TiO₂ з 0,04 % вмістом сірки у концентрації 30 мкг/мл на мононуклеарні клітини периферичної крові спостерігалось статистично значиме зменшення продукції TNF-α (p < 0,05), а продукція IL-6, IL-1, IL-4 достовірно не змінювалась у порівнянні зі спонтанною продукцією. Також демонструють, що дія наночастинок TiO₂ на імунокомпетентні клітини тісно залежить від вмісту сірки в їх складі: чим вищою є концентрація сірки, тим більш вираженим є пригнічення продукції ключових цитокінів (IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-4). Це свідчить про здатність наночастинок з модифікованим сірковмісним профілем чинити диференційований вплив на імунну відповідь, що варіює від нейтрального до потенційно імуноотоксичного.

Висновки. Функціональна активність мононуклеарних клітин периферичної крові пригнічується за продукцією цитокінів (IL-1, IL-6, TNF-α, IL-4) під впливом досліджуваних наночастинок TiO₂ у відповідних концентраціях у ряді нано-TiO₂ (0,04 % S), нано-TiO₂ (0,83 % S), нано-TiO₂ (0,16 % S). Вміст сірки 0,16 % і більше в наночастинках TiO₂ вказує на їхню більшу імуноотоксичність. Дія наночастинок TiO₂ на продукцію цитокінів мононуклеарними клітинами периферичної крові варіює залежно від вмісту сірки, що вказує на прямий зв'язок між хімічним складом наноматеріалу та його потенційною імуноотоксичністю.

Ключові слова:

анатаз, наночастинок діоксиду титану, модифікація сіркою, наноматеріали, мононуклеарні клітини периферичної крові, продукція цитокінів, імуноотоксичність, дослідження *in vitro*, ІФА, імунна відповідь.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 3(65).
С. 213-219

Comparative study of the functional activity of blood mononuclear cells by cytokine production under the influence of titanium dioxide nanoparticles with different sulfur content *in vitro*

O. P. Yavorovsky, A. I. Kurchenko, V. M. Riabovol, V. S. Savchenko, O. O. Yavorovska

Aim. To investigate the effect of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles (anatase form) with varying sulfur content on the functional activity of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from healthy donors *in vitro*, based on the production of cytokines IL-1β, IL-4, IL-6, and TNF-α.

Materials and methods. The objects of the study were titanium dioxide (TiO₂) nanopowders of the anatase crystalline form, with a particle size of 21-28 nm and varying sulfur content (0.04 %, 0.16 % and 0.83 %), developed at the I. M. Frantsevich Institute for Problems of Materials Science. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from healthy volunteer donors (n = 30) were incubated *in vitro* either without a stimulating agent, with the mitogen phytohemagglutinin (PHA), or in the presence of TiO₂ nanoparticle suspensions (10 μL) at concentrations of 0.3 mg/mL, 3 mg/mL, and 30 mg/mL. Cytokine concentrations (IL-1β, IL-6, IL-4, and TNF-α) in the PBMC supernatants were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The tests were performed using a Stat Fax-303 Plus ELISA reader.

Results. *In vitro* studies demonstrated that the nanomaterial at concentrations starting from 0.3 μg/mL, specifically TiO₂ nanoparticles with 0.16 % and 0.83 % sulfur content, suppressed the functional activity of peripheral blood mononuclear cells, as

Keywords:

anatase, titanium dioxide nanoparticles, sulfur modification, nanomaterials, peripheral blood mononuclear cells, cytokine production, immunotoxicity, *in vitro* study, *in vitro*, ELISA, immune response.

Pathologia.
2025;22(3):213-219

evidenced by a statistically significant decrease in the production of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , and IL-4 in donor samples ($p < 0.05$). This suggests a potential disruption of immune system function. In contrast, exposure to TiO₂ nanoparticles containing 0.04 % sulfur at a concentration of 30 $\mu\text{g/mL}$ resulted in a statistically significant reduction only in TNF- α production ($p < 0.05$), while IL-6, IL-1 β , and IL-4 levels did not significantly differ from spontaneous cytokine production. Moreover, the data indicate that the immunomodulatory effect of TiO₂ nanoparticles is closely related to their sulfur content: the higher the sulfur concentration, the more pronounced the suppression of key cytokine production (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-4). Overall, these results highlight the ability of sulfur-modified nanoparticles to exert differential effects on the immune response, ranging from neutral to potentially immunotoxic outcomes.

Conclusions. The functional activity of peripheral blood mononuclear cells, in terms of cytokine production (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-4), is suppressed by the tested TiO₂ nanoparticles at specific concentrations, following the order: nano-TiO₂ (0.04 % S) < nano-TiO₂ (0.83 % S) < nano-TiO₂ (0.16 % S). A sulfur content of 0.16 % or higher in TiO₂ nanoparticles is associated with increased immunotoxicity. These findings suggest that the effect of TiO₂ nanoparticles on cytokine production by peripheral blood mononuclear cells varies depending on the sulfur content, indicating a direct relationship between the chemical composition of the nanomaterial and its potential immunotoxicity.

Наночастинки металів, їх оксидів та інших сполук мають унікальні властивості, які роблять їх корисними в різних сферах застосування, включаючи біологію і медицину. Асортимент і обсяги їх використання зростають з кожним роком. Збільшення використання наноматеріалів викликає стурбованість через можливий негативний вплив на працівників у сфері їх виробництва та застосування. Натурні гігієнічні та експериментальні дослідження *in vivo* та *in vitro* свідчать, що наноматеріали можуть спричинити виникнення виробничо обумовлених і професійних захворювань [1,2].

Металовмісні наночастинки можуть впливати на імунну систему через запалення, окислювальний стрес і модуляцію рівня цитокінів. Ці ефекти можуть призвести до імуносупресії, знижуючи здатність імунної системи реагувати на патогени або імуностимуляції, що потенційно може призвести до реакцій гіперчутливості [3,4,5]. Металовмісні наночастинки можуть взаємодіяти з білками плазми крові та іншими біомолекулами, змінюючи їхню біоактивність, що, у свою чергу, викликати певні зміни організму [5,6].

Застосування наночастинок *in vivo* для медичних цілей часто обмежується декількома труднощами, включаючи запальні реакції та клітинну токсичність, неочікуваний розподіл і виведення з організму, а також недостатню доставку до конкретної мішені. Ці несприятливі явища можуть бути значною мірою пов'язані з взаємодією системи білок-наночастинка *in vivo* з утворенням білкової корони. Шар адсорбованих білків на поверхні наночастинок впливає на біологічну поведінку наночастинок і змінює їхню функціональність, час від часу призводячи до втрати або посилення функції [7,8].

У дослідженні [3] оцінено вплив суміші наночастинок металів (Ag, Cu, Fe та MnO₂) в дозі 4,0 мг/кг при пероральному введенні щурам протягом 90 діб. Авторами встановлено, зокрема, що наночастинки металів можуть призвести до імуносупресії, окислювального стресу, цитолітичного пошкодження мембран гепатоцитів і підвищення рівня активності ферментів.

Наночастинки, отримані під час 3D-друку з порошку з нержавіючої сталі, демонстрували значні імуносупресивні ефекти, що проявлялися пригніченням проліферативної функції Т-лімфоцитів і Т-залежних В-клітин, з помірною стимуляцією фагоцитарної активності моноцитів на моделі крові людини, а продукція цитокінів характеризувалась збільшенням рівня TNF- α

і пригніченням рівня IL-8 та частково рівня IL-6 [9].

Механізми імунотоксичної дії наночастинок металів і їх сполук до кінця не розкриті [8]. Зокрема, не вивченим залишається вплив наноматеріалів на основі діоксиду титану з різним вмістом сірки на імунну систему при тому, що вони набувають все ширшого використання в біології та медицині.

Мета роботи

Вивчення впливу наночастинок TiO₂ (анатазу) з різним вмістом сірки на функціональну активність мононуклеарних клітин периферичної крові здорових донорів в умовах *in vitro* за продукцією цитокінів IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α .

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження слугували три нанопорошки діоксиду титану, кристалічної форми – анатаз, розміром 21-28 нм з різним вмістом сірки (0,04 %, 0,16 %, 0,83 %) розроблені Інститутом проблем матеріалознавства імені І. М. Францевича НАН України.

У дослідженні взяли участь 30 здорових донорів-добровольців, у яких після інформованої згоди була взята периферична кров для дослідження *in vitro*. Дослідження проведені з дотриманням принципів біоетики, викладеними у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», протокол засідання Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол від 23.06.2025 року № 196).

Мононуклеарні клітини периферичної крові (Т-лімфоцити, В-лімфоцити, NK-клітини, моноцити і дендритні клітини) виділяли із застосуванням градієнта щільності фіколла-верографину (1,076-1,078) і поміщали в культуральне середовище RPMI-1640, що містить, 10 % ембріональної телячої сироватки, 40 мг/мл гентаміцину, 5x10⁶ 2-меркаптоетанол і 3 % L-глутаміну. Клітинну суспензію в концентрації 1,5 x 10⁶ кл/мл інкубували 24 годин в CO₂-інкубаторі при 37°C без стимулюючого агента, при стимуляції мітогеном ФГА, в концентрації 30 мг/мл, а також при стимуляції нано-TiO₂ по 10 мкл суспензій наночастинок в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл.

1

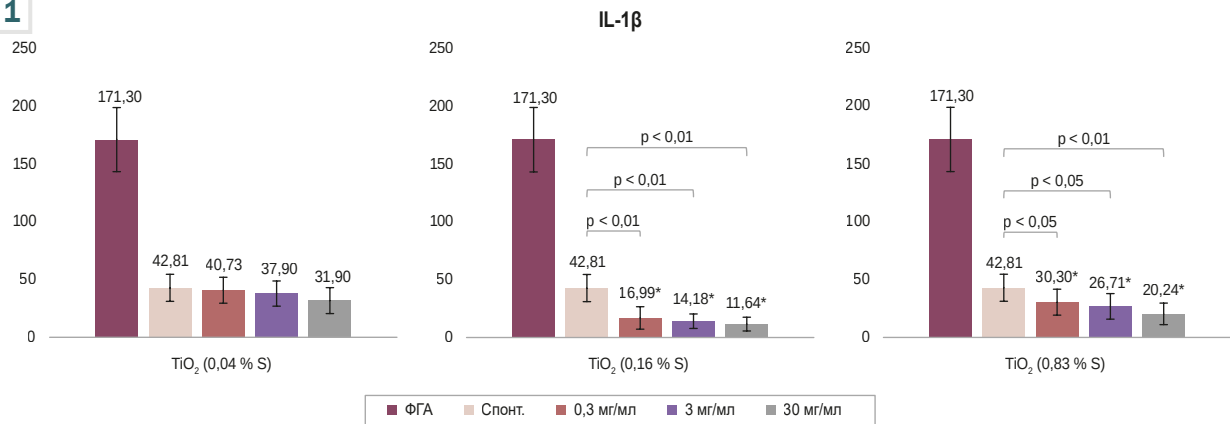


Рис. 1. Порівняльна продукція IL-1 β мононуклеарними клітинами периферичної крові *in vitro* у донорів під впливом наночастинок анатазу з різним вмістом сірки, пкг/мл.

2

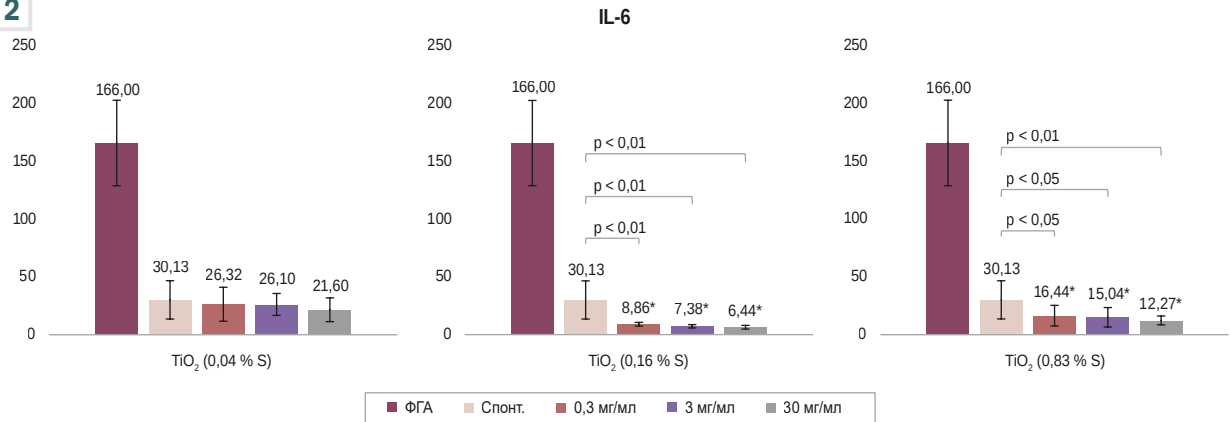


Рис. 2. Порівняльна продукція IL-6 мононуклеарними клітинами периферичної крові *in vitro* у донорів під впливом наночастинок анатазу з різним вмістом сірки, пкг/мл.

Імуноферментним методом (ELISA) в супернатантах мононуклеарних клітин визначали концентрацію цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-4, TNF- α), тестування проводилося за допомогою імуноферментного аналізатора «Stat Fax-303 Plus».

Статистична обробка інформації проведена за допомогою пакету програм «MedStat V.5.2.». Математична обробка отриманих результатів здійснювалась з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл за критерієм-W Шапіро-Уїлка. Для статистичної обробки використовувалися параметричні критерії статистики: критерій Стюдента, дисперсійний аналіз, метод множинних порівнянь Шеффе; непараметричні: W-критерій Вілкоксона, ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса, множинні порівняння за критерієм Данна. Відмінність вважали статистично значимою при $p < 0,05$. Результати описували як середнє (M) $\pm$ середнє квадратичне відхилення (SD).

Результати

Оцінка функціональної активності мононуклеарних клітин периферичної крові за продукцією IL-1 β під

впливом наноматеріалів у донорів в умовах *in vitro*.

IL-1 β є прозапальним цитокіном, який відіграє вирішальну роль у різних фізіологічних і патологічних процесах, включаючи імунну відповідь, запалення та прогресування захворювання. Він бере участь у багатьох захворюваннях, від раку до діабету та серцево-судинних захворювань. Регулювання активності IL-1 β є складним і включає такі механізми, як убіквітіляція, яка обмежує його розщеплення каспазою-1 і націлює його на деградацію. Це тонке налаштування має вирішальне значення для збалансування антимікробних реакцій і запобігання надмірному запаленню [10].

Кількість цитокіну IL-1 β , що виділяється мононуклеарними клітинами периферичної крові *in vitro* при додаванні мітогена фітогемогліутиніна (ФГА), при спонтанній продукції (Спонт.) та при впливі наночастинок анатазу з різним вмістом сірки представлені на *рисунку 1*.

Як видно з *рисунку 1*, при стимуляції мононуклеарних клітин периферичної крові (МКПК) суспензіями наночастинок TiO₂ (0,04 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл не викликало достовірних змін проти спонтанної продукції IL-1 β . При впливі суспензії НЧ TiO₂ (0,16 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30

3

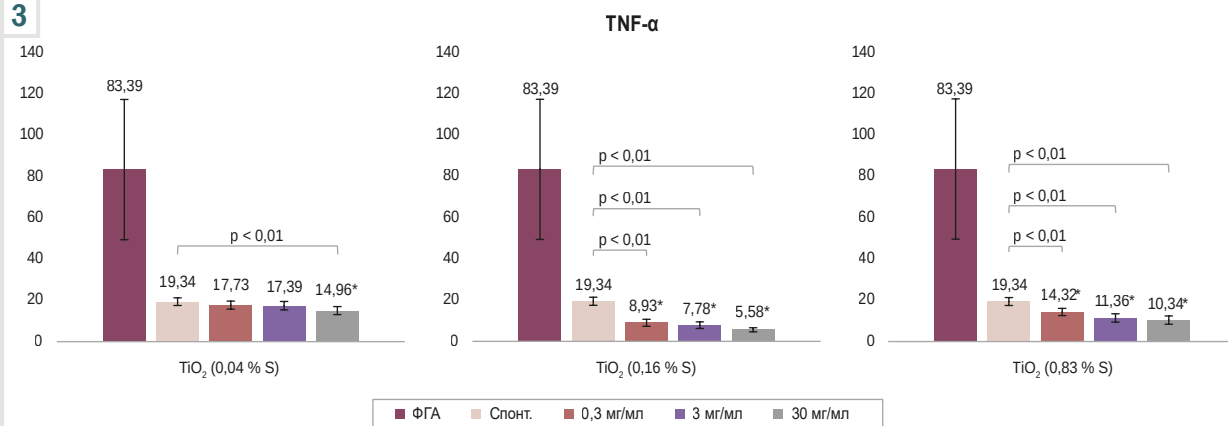


Рис. 3. Порівняльна продукція TNF-α мононуклеарними клітинами периферичної крові *in vitro* у донорів під впливом наночастинок анатазу з різним вмістом сірки, пкг/мл.

4

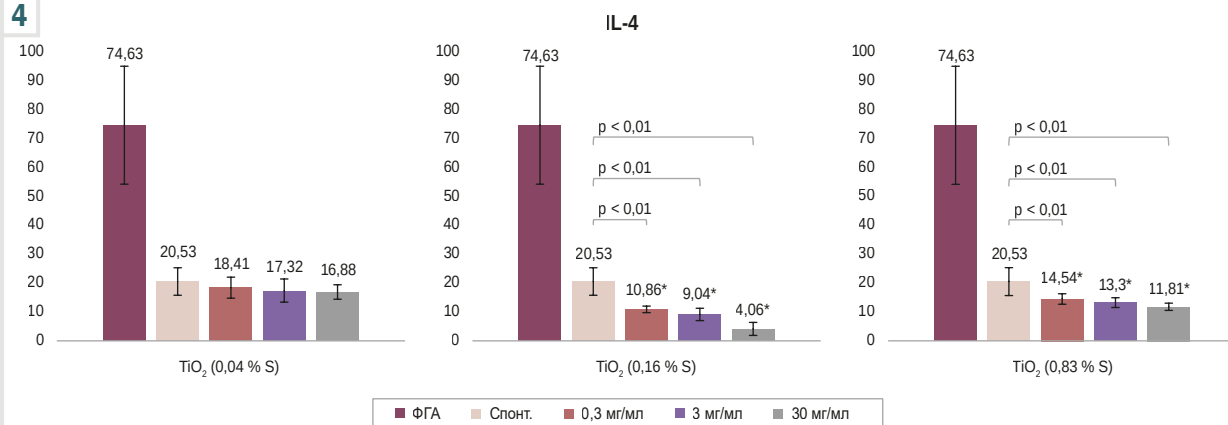


Рис. 4. Порівняльна продукція IL-4 мононуклеарними клітинами периферичної крові *in vitro* у донорів під впливом наночастинок анатазу з різним вмістом сірки, пкг/мл.

мг/мл спостерігалось достовірне зменшення продукції IL-1β у 2,52 рази, 3,02 рази і 3,68 рази відповідно. При впливі суспензії НЧ TiO₂ (0,83 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл спостерігалось достовірне зменшення продукції IL-1β у 1,41 рази, 1,6 рази і 2,12 рази відповідно.

Оцінка функціональної активності мононуклеарних клітин периферичної крові за продукцією IL-6 під впливом нанокompatивних матеріалів у донорів в умовах *in vitro*. IL-6, який спочатку був визначений як фактор диференціації В-клітин, є багатфункціональним цитокіном, який регулює імунну відповідь, гемопоєз, відповідь гострої фази та запалення. IL-6 має вирішальне значення для імунного гомеостазу, впливаючи як на вроджений, так і на адаптивний імунітет. Він підтримує імунокомпетентність, тобто здатність господаря реагувати на інфекції, і бере участь у відповіді в гострій фазі та механізмах імунного захисту [11].

Рівень секреції цитокіну IL-6 мононуклеарними клітинами периферичної крові *in vitro* за умов стимуляції мітогеном фітогемаглютиніном (ФГА), при спонтанній продукції (Спонт.) та під впливом наночастинок анатазу з різним вмістом сірки подано на *рисунку 2*.

Як показано на *рисунку 2*, при стимуляції мононуклеарних клітин периферичної крові суспензіями наночастинок TiO₂ (0,04 % S) не викликало достовірних змін проти спонтанної продукції IL-6. При впливі суспензії НЧ TiO₂ (0,16 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл спостерігалось достовірне зменшення продукції IL-6 у 3,4 рази, 4,08 рази і 4,68 рази відповідно. При впливі суспензії НЧ TiO₂ (0,83 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл спостерігалось достовірне зменшення продукції IL-6 у 1,83 рази, 2,0 рази і 2,46 рази відповідно.

Оцінка функціональної активності мононуклеарних клітин периферичної крові за продукцією TNF-α під впливом наноматеріалів у донорів в умовах *in vitro*. TNF-α є трансмембранним білком типу II, який має мембранозв'язану або розчинну форму і є прототипом представника надродини TNF. TNF-α є плейотропним цитокіном, пов'язаним із регуляцією системного запалення та захистом організму [12].

Продукцію цитокіну TNF-α мононуклеарними клітинами периферичної крові *in vitro* за умов стимуляції фітогемаглютиніном (ФГА), при спонтанній секреції (Спонт.) та під впливом наночастинок анатазу з різним вмістом сірки подано на *рисунку 3*.

Як видно з *рисунку 3*, при стимуляції моноклеарних клітин периферичної крові суспензіями наночастинок TiO_2 (0,04 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл і 3,0 мг/мл не викликало достовірних змін проти спонтанної продукції TNF- α , а в концентрації 30 мг/мл спостерігалось достовірне зменшення продукції TNF- α у 1,29 рази. При впливі суспензії НЧ TiO_2 (0,16 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл спостерігалось достовірне зменшення продукції TNF- α у 2,17 рази, 2,49 рази і 3,47 рази відповідно. При впливі суспензії НЧ TiO_2 (0,83 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл спостерігалось достовірне зменшення продукції TNF- α у 1,35 рази, 1,7 рази і 1,87 рази відповідно.

Визначення функціональної активності моноклеарних клітин периферичної крові за продукцією IL-4 під впливом наноматеріалів у донорів *in vitro*. IL-4 має вирішальне значення для диференціації наївних Т-клітин CD4 у клітини Th2, які характеризуються секрецією IL-4 та IL-5. Ця диференціація є важливою для розвитку Th2-подібних допоміжних ефекторів, які важливі для імунної відповіді на певні патогени та при алергічних реакціях. У В-клітинах IL-4 керує перемиканням класу імуноглобулінів (Ig) на IgG1 та IgE. Крім того, IL-4 необхідний для генерації та підтримки відповідей IgE, які є критичними при реакціях гіперчутливості негайного типу. Алергічні захворювання можуть виникати через порушення регуляції імунної системи, що спричинене активацією CD4+ Т-хелперів другого типу та підвищеною секрецією цитокінів, зокрема IL-4. Цей цитокін стимулює синтез IgE, активацію тучних клітин і еозинофілів, що зрештою призводить до розвитку алергічного запалення та формування таких алергічних хвороб, як бронхіальна астма, алергічний риніт і дерматит [13].

Отримані нами результати визначення функціональної активності моноклеарів периферичної крові по продукції IL-4 при стимуляції фітогемаглютиніном (ФГА), при спонтанній продукції (Спонт.) та під впливом наночастинок анатазу з різним вмістом сірки наведено на *рисунку 4*.

Як показано на *рисунку 4*, при стимуляції моноклеарних клітин периферичної крові суспензіями наночастинок TiO_2 (0,04 % S) не викликало достовірних змін проти спонтанної продукції IL-4. При впливі суспензії НЧ TiO_2 (0,16 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл спостерігалось достовірне зменшення продукції IL-4 у 1,89 рази, 2,27 рази і 5,06 рази відповідно. При впливі суспензії НЧ TiO_2 (0,83 % S) в концентраціях 0,3 мг/мл, 3 мг/мл і 30 мг/мл спостерігалось достовірне зменшення продукції IL-4 у 1,42 рази, 1,54 рази і 1,74 рази відповідно проти спонтанної продукції IL-4.

Обговорення

Отримані результати нашого дослідження свідчать про виражений імуносупресивний ефект наночастинок TiO_2 (анатаз), модифікованих різним вмістом сірки, щодо моноклеарних клітин периферичної крові здорових донорів. При впливі наночастинок з підвищеною концентрацією сірки спостерігалось достовірне пригнічення продукції ключових цитокінів

— IL-1 β , IL-6, TNF- α та IL-4. Оскільки саме ці цитокіни є провідними медіаторами міжклітинної взаємодії імунокомпетентних клітин, зниження їхньої секреції може свідчити про потенційне формування імунодефіцитних станів у разі тривалого контакту організму з подібними наноматеріалами. Відомо, що IL-1 β та TNF- α відіграють провідну роль у запуску запальної відповіді, тоді як IL-6 забезпечує як системні ефекти гострої фази, так і активацію адаптивного імунітету, а IL-4 визначає диференціацію Т-хелперів другого типу та синтез IgE [10,11,12,13]. Таким чином, комплексне пригнічення секреції цих цитокінів можна розглядати як ознаку системної імуносупресії.

Подібні результати отримані і в інших експериментальних роботах. Так, у дослідженнях субгострого інгаляційного впливу наночастинок TiO_2 у мишей було показано значне зниження рівнів IL-4, IL-18 та помірне пригнічення продукції IL-2, IL-10, IL-17A, IFN- γ , IL-6 і TNF- α [14]. Це демонструє, що імуносупресивна дія TiO_2 є відтворюваним явищем і поширюється на різні моделі. Разом із тим, результати нашого дослідження не повністю збігаються з даними, отриманими Luca Di Giampaolo та співавт. [15], які показали, що вплив наночастинок TiO_2 на моноклеарні клітини людини супроводжувався підвищенням рівня TNF- α , IL-10 та IL-4 при відсутності значущих змін IL-6 та IL-1 β . Ці відмінності, на нашу думку, зумовлені не лише різними методами синтезу наночастинок, а й відмінностями у кристалічній формі (анатаз, рутил чи брукіт), домішковому складі та поверхневих властивостях, які визначають здатність до утворення білкової корони. Відомо, що саме білкова корона, формуючись на поверхні наночастинок у біологічних середовищах, визначає їхню біологічну ідентичність і може суттєво змінювати імунологічні властивості наноматеріалів [16,17].

Наші дані також демонструють чітку залежність між вмістом сірки в складі наночастинок діоксиду титану та ступенем пригнічення цитокінової продукції. Найбільш виражений імуносупресивний ефект спостерігався при використанні зразків із середнім вмістом сірки (0,16 %), тоді як мінімальна концентрація (0,04 %) не призводила до достовірних змін. Це може пояснюватись особливостями поверхневої хімії наночастинок та їхньою взаємодією з білками плазми й клітинними рецепторами. Сірковмісні модифікації TiO_2 здатні змінювати електростатичні характеристики поверхні та формування білкової корони, що прямо впливає на біоактивність наночастинок. У цьому контексті результати нашої роботи узгоджуються з сучасними уявленнями про «protein corona-driven bioactivity» наноматеріалів, згідно з якими саме поверхневі властивості, а не лише хімічний склад чи розмір частинок, визначають спектр їхньої біологічної дії [16].

З практичної точки зору виявлені ефекти можна інтерпретувати двояко. З одного боку, здатність наночастинок TiO_2 із сірковмісними домішками пригнічувати секрецію прозапальних цитокінів може бути використана як потенційний протизапальний або імуносупресивний інструмент у біомедичних технологіях, наприклад при лікуванні аутоімунних та алергічних захворювань. З іншого боку, системне пригнічення IL-1 β , IL-6 і TNF- α може становити серйозну небезпеку для організму,

знижуючи його здатність до протимікробного та протипухлинного захисту. Це створює ризики виникнення інфекційних ускладнень або хронізації запального процесу при тривалому професійному контакті з наноматеріалами [1,2].

Необхідно також зазначити, що наше дослідження має певні обмеження. По-перше, воно проведене в умовах *in vitro*, що не відображає всієї складності імунних реакцій в організмі. По-друге, ми аналізували обмежену кількість цитокінів, тоді як для комплексної оцінки імунотоксичності доцільним було б дослідження ширшого спектру медіаторів, включно з IL-10, IFN- γ , IL-17 та IL-23. По-третє, вивчалася лише короткочасна експозиція наночастинок, тоді як у реальних умовах людина може піддаватися тривалому впливу низьких концентрацій наноматеріалів. У майбутніх дослідженнях доцільно оцінити як довготривалу дію, так і вплив наночастинок на інші клітинні популяції — NK-клітини, дендритні клітини, макрофаги — а також проаналізувати молекулярні механізми, включно з епігенетичними змінами.

Таким чином, наше дослідження підтверджує, що модифіковані сіркою наночастинок TiO_2 чинять виражений імуносупресивний вплив на продукцію цитокінів мононуклеарними клітинами периферичної крові. Виявлений ефект залежить від вмісту сірки, що свідчить про можливість цілеспрямованої модифікації наночастинок для регуляції їхньої біоактивності. Водночас, отримані результати підкреслюють необхідність ретельного токсикологічного контролю та оцінки безпеки при зростаючому застосуванні наноматеріалів у біології та медицині. Із зазначеного випливає, що вивчення *in vitro* впливу наноматеріалів на імунокомпетентні клітини є одним з ключових параметрів при визначенні їх імуноспецифічної активності і може слугувати основою для оптимізації подальших профілактичних заходів.

Висновки

1. Дослідження *in vitro* показали, що наноматеріали у концентраціях від 0,3 мкг/мл для нано- TiO_2 з 0,16 % і 0,83 % вмістом сірки здатні пригнічувати функціональну активність мононуклеарних клітин периферичної крові з достовірним зменшенням продукції цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-4 у донорів ($p < 0,05$), що може порушувати функціональний стан імунної системи.

2. Під впливом нано- TiO_2 з 0,04 % вмістом сірки у концентрації 30 мкг/мл на мононуклеарні клітини периферичної крові спостерігалось статистично значиме зменшення продукції TNF- α ($p < 0,05$), а продукція IL-6, IL-1 β , IL-4 достовірно не змінювалась у порівнянні зі спонтанною продукцією.

3. Функціональна активність мононуклеарних клітин периферичної крові пригнічується за продукцією цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-4) під впливом досліджуваних наночастинок TiO_2 у відповідних концентраціях у ряді нано- TiO_2 (0,04 % S), нано- TiO_2 (0,83 % S), нано- TiO_2 (0,16 % S). Наявність сірки більше 0,16 % в наночастинках TiO_2 вказує на їхню більшу імунотоксичність.

4. Встановлено, що дія наночастинок TiO_2 на продукцію цитокінів мононуклеарними клітинами периферичної крові варіює залежно від вмісту сірки, що вказує на прямий зв'язок між хімічним складом наноматеріалу та його потенційною імунотоксичністю.

5. Для розробки державних медико-санітарних нормативів вмісту в різних об'єктах довкілля металовмісних наночастинок, крім загальнотоксичного ефекту, потрібно враховувати імунотоксичний вплив, який може виходити лімітуючим показником у встановленні гранично допустимих концентрацій.

Фінансування

Дослідження є фрагментом ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка модифікованих наночастинок діоксиду церію, діоксиду титану та сульфідів кадмію», державний реєстраційний № 0125U003847 (2025-2027 рр).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.06.2025

Після доопрацювання / Revised: 19.08.2025

Схвалено до друку / Accepted: 24.09.2025

Відомості про авторів:

Яворовський О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я, Навчально-науковий інститут громадського здоров'я та профілактичної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; академік НАМН України.

ORCID ID: 0000-0002-4573-8039

Курченко А. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики, Навчально-науковий інститут громадського здоров'я та профілактичної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6858-2025

Рябовол В. М., PhD, асистент каф. гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я, Навчально-науковий інститут громадського здоров'я та профілактичної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1582-7188

Савченко В. С., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0009-2863-5853

Яворовська О. О., канд. мед. наук, асистент каф. дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0000-4155-9810

Information about the authors:

Yavorovsky O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hygiene, Occupational Safety and Health, Educational and Research Institute of Public Health and Preventive Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Kurchenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical and Laboratory Immunology, Allergology and Medical Genetics, Educational and Research Institute of Public Health and Preventive Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Riabovol V. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hygiene, Occupational Safety and Health, Educational and Research Institute of Public Health and Preventive Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Savchenko V. S., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immunology, SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine", Kyiv.
Yavorovska O. O., PhD, Associate Professor of the Department Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv.



Василь Рябовол (Vasyl Riabovol)
riabovol1@ukr.net

References

1. Forest V, Pourchez J, Pélissier C, Audignon Durand S, Vergnon JM, Fontana L. Relationship between occupational exposure to airborne nanoparticles, nanoparticle lung burden and lung diseases. *Toxics*. 2021;9(9):204. doi: [10.3390/toxics9090204](https://doi.org/10.3390/toxics9090204)
2. Simova Z, Sima M, Pelclova D, Klusackova P, Zdimal V, Schwarz J, et al. Transcriptomics insight into occupational exposure to engineered nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*. 2025;20(14):1713-27. doi: [10.1080/17435889.2025.2527020](https://doi.org/10.1080/17435889.2025.2527020)
3. Romanko M, Orobchenko O, Palliy A, Ushkalov V, Paliy A, Chechui H. Evaluation of biochemical markers in the blood plasma of rats exposed to chronic administration of a mixture of metal nanoparticles. *Veterinarska Stanica*. 2023;54(1):69-85. doi: [10.46419/vs.54.1.10](https://doi.org/10.46419/vs.54.1.10)
4. Barik P, Mondal S. Immunomodulatory effects of metal nanoparticles: current trends and future prospects. *Nanoscale*. 2025;17(17):10433-61. doi: [10.1039/d5nr01030f](https://doi.org/10.1039/d5nr01030f)
5. Aljabali AA, Obeid MA, Bashatwah RM, Serrano-Aroca Á, Mishra V, Mishra Y, et al. Nanomaterials and their impact on the immune system. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2008. doi: [10.3390/ijms24032008](https://doi.org/10.3390/ijms24032008)
6. Barbir R, Capjak I, Crnković T, Debeljak Ž, Domazet Jurašin D, Čurlin M, et al. Interaction of silver nanoparticles with plasma transport proteins: A systematic study on impacts of particle size, shape and surface functionalization. *Chem Biol Interact*. 2021;335:109364. doi: [10.1016/j.cbi.2020.109364](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109364)
7. Park SJ. Protein–nanoparticle interaction: corona formation and conformational changes in proteins on nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:5783-802. doi: [10.2147/IJN.S254808](https://doi.org/10.2147/IJN.S254808)
8. Ray P, Haideri N, Haque I, Mohammed O, Chakraborty S, Banerjee S, et al. The impact of nanoparticles on the immune system: a gray zone of nanomedicine. *Int J Nanomedicine*. 2021;5(1):19-33. doi: [10.29245/2578-3009/2021/1.1206](https://doi.org/10.29245/2578-3009/2021/1.1206)
9. Olšovská E, Mikušová M, Tulinská J, Rollerová E, Vilamová Z, Liskova A, et al. Immunotoxicity of stainless-steel nanoparticles obtained after 3D printing. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;272:116088. doi: [10.1016/j.ecoenv.2024.116088](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116088)
10. Vijayaraj S, Feltham R, Rashidi M, Frank D, Liu Z, Simpson D, et al. The ubiquitylation of IL-1 β limits its cleavage by caspase-1 and targets it for proteasomal degradation. *Nat Commun*. 2021;12:22979. doi: [10.1038/s41467-021-22979-3](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22979-3)
11. Said EA, Al-Reesi I, Al-Shizawi N, Jaju S, Al-Balushi MS, Koh CY, et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(6):3915-24. doi: [10.1002/jmv.26654](https://doi.org/10.1002/jmv.26654)
12. Lu M, Lee Y, Lillehoj H. Unveiling the immunological attributes of chicken tumor necrosis factor- α (TNF- α) using new sets of monoclonal antibodies specific for poultry TNF- α . *J Immunol*. 2021. doi: [10.4049/jimmunol.206.supp.19.16](https://doi.org/10.4049/jimmunol.206.supp.19.16)
13. Alathary RA, Abass RA, Al-Muhtaser ST, Al-Fahham AA. Biochemistry, pathophysiology and clinical importance of IL-4: a review article. *Int J Health Med Res*. 2025;4(1):44-7. doi: [10.58806/ijhmr.2025.v4i1n09](https://doi.org/10.58806/ijhmr.2025.v4i1n09)
14. Lehotska Mikusova M, Busova M, Tulinska J, Masanova V, Liskova A, Uhnakova I, et al. Titanium Dioxide Nanoparticles Modulate Systemic Immune Response and Increase Levels of Reduced Glutathione in Mice after Seven-Week Inhalation. *Nanomaterials (Basel)*. 2023;13(4):767. doi: [10.3390/nano13040767](https://doi.org/10.3390/nano13040767)
15. Di Giampaolo L, Zaccariello G, Benedetti A, Vecchiotti G, Caposano F, Sabbioni E, et al. Genotoxicity and Immunotoxicity of Titanium Dioxide-Embedded Mesoporous Silica Nanoparticles (TiO₂@MSN) in Primary Peripheral Human Blood Mononuclear Cells (PBMC). *Nanomaterials (Basel)*. 2021;11(2):270. doi: [10.3390/nano11020270](https://doi.org/10.3390/nano11020270)
16. Monopoli MP, Aberg C, Salvati A, Dawson KA. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat Nanotechnol*. 2020;15(7):618-29. doi: [10.1021/9780429399039](https://doi.org/10.1021/9780429399039)
17. Fadeel B, Farcal L, Hardy B, Vázquez-Campos S, Hristozov D, Marcomini A, et al. Advanced tools for the safety assessment of nanomaterials. *Nat Nanotechnol*. 2022;17(6):611-22. doi: [10.1038/s41565-018-0185-0](https://doi.org/10.1038/s41565-018-0185-0)

Systemic effect of alumina-coated titanium implants: histopathological analysis in rats

O. O. Bondarenko^{ib A,B,C,D}, A. H. Bozhko^{ib B}, S. A. Kalmykova^{ib B,D}, I. O. Maltsev^{ib C,E},
I. S. Shponka^{ib E,F}, O. Ye. Loskutov^{ib A,E,F}

Dnipro State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article;
E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Keywords:

orthopedic implants, functional-protective coatings, alumina-based coatings, aluminum oxide, osseointegration, biocompatibility testing, systemic toxicity, inflammation, liver, kidney.

Pathologia.

2025;22(3):220-226

The systemic biocompatibility of implant materials is crucial for ensuring their safety, since materials such as titanium (Ti), hydroxyapatite (HAp) and, in particular, alumina (Al_2O_3) can affect vital organs beyond the site of implantation. While alumina-based coatings are valued for their mechanical stability, experimental studies suggest that aluminium ion release can cause toxicity to the liver and immune system.

The aim of the study is to evaluate the organ-specific toxicity of Ti bone implants, both with and without functional-protective coatings, by conducting a histopathological analysis of the liver, kidney and spleen in an experimental model.

Materials and methods. Cylindrical Ti pins, either uncoated, alumina-coated (Al), or HAp-coated, were produced and characterized previously. Ninety-five female Wistar rats were divided into four groups (Ti-, Al-, HAp-groups, and sham control). Implants were inserted into the right femur following by postsurgical treatment and observation. Liver, kidney, and spleen tissues were collected at 1, 2, 4, and 8 weeks and processed for blinded histopathological evaluation using a semi-quantitative scale (based on ISO 10993-11:2017). Statistical analysis utilized Kruskal–Wallis tests, with $p < 0.05$ denoting significance.

Results. In the first week after implantation, all groups showed hepatocellular swelling, sinusoidal congestion and moderate portal mononuclear infiltration in the liver. They also showed tubular epithelial swelling and focal lymphocytic infiltration in the kidneys and follicular hyperplasia in the spleen. By the second week, these inflammatory alterations persisted but generally decreased, showing no significant difference from the sham-operated control group. By the fourth week, hepatocyte swelling and periportal infiltration were evident primarily in the Ti-group, while the Al_2O_3 - and HAp-coated groups showed only mild reactions. Renal infiltration remained more pronounced in the Ti-group. By the eighth week, liver morphology was almost normal in all groups, with only minimal residual periportal infiltration. The kidneys showed only slight tubular swelling. While most splenic changes had resolved, some Ti-group specimens retained follicular hyperplasia, indicating a prolonged systemic response.

Conclusions. This study confirms that all tested Ti-based biomaterials are acceptable in terms of systemic biocompatibility. No necrosis or irreversible organ damage was observed, indicating an absence of toxicity induced by the materials. The initial, transient histological changes were nonspecific responses to surgical stress. Systemic responses indirectly correlated with the implant surface. HAp coatings demonstrated the most favourable systemic profile due to their robust osseointegration, whereas uncoated Ti resulted in prolonged immune activation. This highlights the importance of coatings that promote rapid and complete osseointegration in minimizing long-term systemic effects.

Ключові слова:

ортопедичні імпланти, функціонально-захисні покриття, корундова кераміка, оксид алюмінію, остеointegraція, біосумісність, системна токсичність, запалення, печінка, нирки.

Патологія.

Т. 22, № 3(65).
С. 220-226

Системний вплив титанових імплантів із корундовою керамікою: гістопатологічний аналіз у щурів

О. О. Бондаренко, А. Г. Божко, С. А. Калмикова, І. О. Мальцев,
І. С. Шпонька, О. Є. Лоскутов

Системна біосумісність імплантаційних матеріалів має вирішальне значення для їх безпечного використання, оскільки такі матеріали, як титан (Ti), гідроксиапатит (HAp) і, зокрема, оксид алюмінію (Al_2O_3), можуть впливати на життєво важливі органи поза місцем імплантації. Хоча покриття на основі оксиду алюмінію цінують за їхню механічну стабільність, експериментальні дослідження показують, що вивільнення іонів алюмінію може мати токсичні ефекти для печінки й імунної системи.

Мета роботи – оцінити органоспецифічну токсичність кісткових імплантів із титану (з функціонально-захисними покриттями та без них) шляхом гістопатологічного аналізу печінки, нирок і селезінки в експериментальній моделі.

Матеріали і методи. Циліндричні титанові штифти без покриття, з покриттям з Al_2O_3 або з покриттям з HAp виготовлено й схарактеризовано раніше. Експеримент здійснили на 95 самках щурів лінії Wistar, яких поділили на чотири групи: Ti, Al, HAp і контрольну – без імплантів. Імпланти введено в праву стегнову кістку, надалі здійснили постопераційне ведення тварин і спостереження. Тканини печінки, нирок і селезінки взято через 1, 2, 4 і 8 тижнів, оброблено для сліпого гістопатологічного оцінювання, що передбачало використання напівкількісної шкали (на основі ISO 10993-11:2017). Статистичний аналіз здійснили за допомогою тесту Краскела–Волліса; при $p < 0,05$ відмінності визначено як статистично достовірні.

Результати. У перший тиждень після імплантації в усіх групах визначено гідропічну дегенерацію гепатоцитів, веннозний застій і помірну перипортальну мононуклеарну інфільтрацію в печінці. Виявлено також набряк тубулярного епітелію та фокальну інтерстиційну лімфоцитарну інфільтрацію в нирках і фолікулярну гіперплазію в селезінці. До другого тижня ці запальні зміни зберігалися, але загалом зменшилися; відмінності порівняно з контрольною групою невірогідні. На четвертий тиждень набряк гепатоцитів і перипортальна інфільтрація виражені передусім у групі Ti, а в групах із покриттям Al_2O_3 і HAp визначено лише помірні реакції. Запальна інфільтрація нирок залишалася більш вираженою в групі Ti. На восьмий тиждень морфологія печінки практично відповідала нормі в усіх групах, з мінімальною залишковою перипортальною запальною інфільтрацією. У нирках виявлено незначні гідропічні зміни канальців. Хоча більшість змін у селезінці зникли, деякі зразки у групі Ti зберігали фолікулярну гіперплазію, що вказує на тривалу системну запальну реакцію.

Висновки. Встановлено, що всі протестовані біоматеріали на основі Ti прийнятні в аспекті системної біосумісності. Не виявлено некротичних змін або незворотного пошкодження органів, що свідчить про відсутність токсичності, спричиненої матеріалами. Початкові, тимчасові гістологічні зміни – неспецифічні реакції на хірургічне втручання. Системні реакції опосередковано корелювали з типом поверхні імплантату. Покриття з HAp мали найсприятливіший системний вплив завдяки міцній остеоінтеграції, а імплантати без покриттів асоціювалися з тривалою активацією імунної системи. Це підтверджує важливість покриттів, що сприяють швидкій і повній остеоінтеграції, для мінімізації віддалених системних ефектів.

The biocompatibility of implant materials is critical to their long-term success in biomedical applications. Aluminium oxide (Al_2O_3), titanium (Ti) and hydroxyapatite (HAp) are widely used due to their favourable mechanical properties and inherent bioactivity in specific contexts [1,2]. While these materials are often considered to be either bioinert or bioactive at the implant site, their potential systemic effects on distant organs remain an important area of investigation. It is crucial to understand the systemic impact of implant materials on major organs such as the kidneys and liver, as well as on peripheral immune organs such as the spleen, in order to ensure the overall safety and efficacy of implant-based therapies [3].

The liver and kidneys play pivotal roles in maintaining systemic homeostasis, including the metabolism and excretion of various substances, including potentially released ions or nanoparticles from implant materials [3,4,5]. The liver, as the primary site of detoxification, is susceptible to alterations in its cellular structure and function in response to systemic exposure to foreign materials [4]. Similarly, the kidneys, responsible for filtering waste products from the blood, may be affected by circulating substances, leading to functional impairment and histological changes [5].

The biocompatibility of implant materials is a critical parameter for ensuring their safety and long-term performance in clinical settings. Ti and HAp are among the most widely utilized materials in orthopedic and dental implants due to their mechanical strength, corrosion resistance, and favorable interactions with bone tissue [2]. While these materials are generally considered bioinert at the site of implantation, the impact of Al_2O_3 on vital organs such as the liver, kidneys, and spleen remains controversial [6,7,8].

Laboratory rodent studies demonstrate that the liver and the immune system are the primary targets for toxicity of alumina-based biomaterials [6,7,8,9]. Liver damage is characterized by the hepatocellular degeneration and necrosis, liver sinusoid congestion, inflammation, and fibrosis. Systemic inflammation and impaired phagocytosis are the hallmarks of alumina-based toxicity, which was widely documented [7,8]. Particularly, it was reported that toxic effects have been attributed to Al^{3+} release leading to a number of adverse outcomes: oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, genotoxicity,

cell cycle dysregulation, and programmed cell death [7]. However, it is also evident that the spatial appearance of Al-based composites significantly affects their cytotoxicity [9,10,11]. Therefore, the studying specific models of alumina implant coating is required for clarification of its toxic effects mechanisms, as well as its potential adverse effects on human health.

Aim

To evaluate the organ-specific toxicity of Ti bone implants, both with and without functional-protective coatings, by conducting a histopathological analysis of the liver, kidney and spleen in an experimental model.

Materials and methods

The manufacturing process of the implants, along with their physical and chemical properties, has been detailed in previous publications [12,13] and depicted briefly in Fig. 1.

The prepared cylindrical pins were intramedullary implanted into the right femurs of 95 female Wistar rats, with an average age of 17 weeks and a mean body weight of 250 g. Primarily, all animals were divided into seven groups based on implant type that is thoroughly described in our previous publications [12,13]. However, exclusively for the purpose of this study, we regrouped the animals according to the unique chemical compounds of the implants (Fig. 1):

1) titanium-only implanted animals (Ti-group): includes the use of implants that contained the untreated titanium wire (Ti, n = 5), sandblasted titanium wire (TS, n = 5), sandblasted titanium wire sprayed with titanium powder (TSP, n = 5) or titanium wire (TSPT, n = 5) using the plasma torch;

2) animals implanted with alumina-coated implants (Al-group): sandblasted titanium wire sprayed with Al_2O_3 (TSPC, n = 10) or combined spraying with titanium wire and Al_2O_3 (TSPTC, n = 10);

3) implanted with HAp-coated implants (HAp-group, n = 20);

4) 15 more rats were used as a sham operated control group.

1

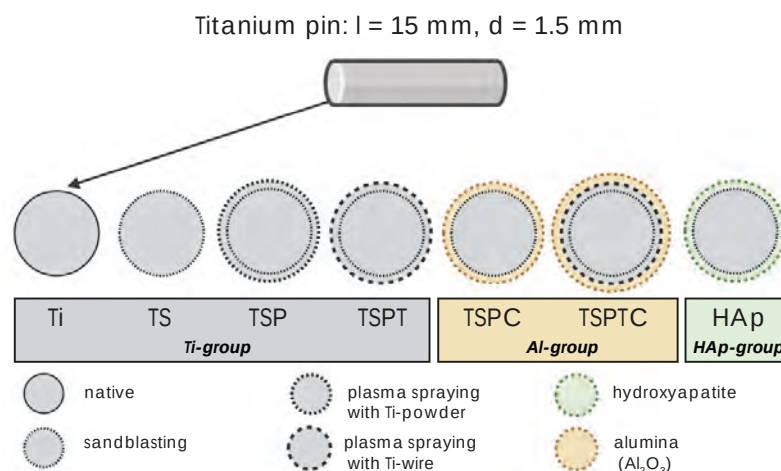


Fig. 1. Diagram of the implant surface modifications: schematic view of the implant cut surface with different coating applications, explained in the legend at the bottom, and the corresponding experimental group arrangement according to the chemical compounds of the most superficial layer.

All surgical procedures, anesthesia protocols, and pharmacological treatments, including euthanasia, were performed as previously described in our prior publications [12,13]. The rats maintained under standard laboratory conditions with a 12-hour light / dark cycle and had free access to water and a standard chow diet containing 10 % fat. All experimental procedures adhered to ethical standards as per the Law of Ukraine No. 3447-IV and the European Directive 2010/63/EU, with approval from the Biomedical Ethics Committee of Dnipro State Medical University (meeting minutes of the Biomedical Ethics Committee of Dnipro State Medical University No. 31, dated 15.10.2025).

After euthanasia, tissue samples from kidneys, livers, and spleens were harvested at 1, 2, 4 and 8 weeks post-implantation. To standardize the sampling process, only the left kidney from each rat was collected. The samples were fixed in formalin, then dehydrated through a graded isopropanol series (70 %, 80 %, 95 %, and three changes of 100 %, each for 90 minutes), cleared in xylene, and embedded in paraffin via two changes of molten paraffin, each lasting 120 minutes. The paraffin-embedded specimens were then mounted into blocks using a Histo-Star embedding system (Thermo Fisher Scientific, USA).

Serial sections no thicker than 4 μ m were cut using a Thermo HM 355S microtome (Thermo Fisher Scientific, Germany). Each tissue section was stained with hematoxylin and eosin for routine histological analysis.

A blinded method was used for the histopathological examination, which was verified by two independent experts using an optical light Axio Imager 2 microscope (Zeiss, Germany) at magnifications of $\times 100$, $\times 200$, and $\times 400$. The systemic (liver and kidney) biocompatibility of the coatings was assessed, taking into account the presence of the following histopathological phenomena: inflammatory infiltrate (polymorphonuclear and mononuclear cells), fibrosis and vascular congestion (fibroblasts and blood vessels). In addition to these tissue changes, cellular swelling, micro- and macrovesicular steatosis, ne-

crosis and apoptosis were also considered when assessing the inflammatory response in the liver and kidneys.

According to the ISO 10993-11:2017 specification [14] and based on tissue responses stimulated by different coatings and the sham group, tissue inflammation was classified using well documented semiquantitative scoring system [15,16] as follows: G0 – absent; G1 mild – up to 25 inflammatory cells per field of view (FOV); G2 moderate – 26-125 inflammatory cells / FOV; and G3 severe – more than 125 inflammatory cells / FOV. Evaluations were performed at 4 and 8 weeks of observation to exclude the non-specific tissue responses related to the post-surgical stress.

A statistical analysis of the semiquantitative histopathological evaluation was conducted using GraphPad Prism version 8.0.2 (263) for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA; www.graphpad.com). The non-parametric Kruskal–Wallis and post hoc Dunn's tests were used to compare evaluated histopathological data. A significance level of $p < 0.05$ was used as a reference point.

Results

In the first week following the implantation, swelling of hepatocytes in the periportal zones and moderate, diffuse mononuclear infiltration of the portal tracts were observed in the livers of animals in all study groups. Congestion of the central veins with sinusoidal dilatation and focal, microvesicular steatosis of hepatocytes were also observed in the periportal zones. Among all the groups investigated, only the kidneys showed significant changes in the form of swelling of the convoluted tubule epithelium with foci of stromal lymphocytic infiltration during the first week. By the end of the first week, hyperplasia of lymphoid follicles with the formation of germinal centers was evident in the spleen tissue.

At the end of the second week after the surgery, the aforementioned changes were evident in all experimental

2

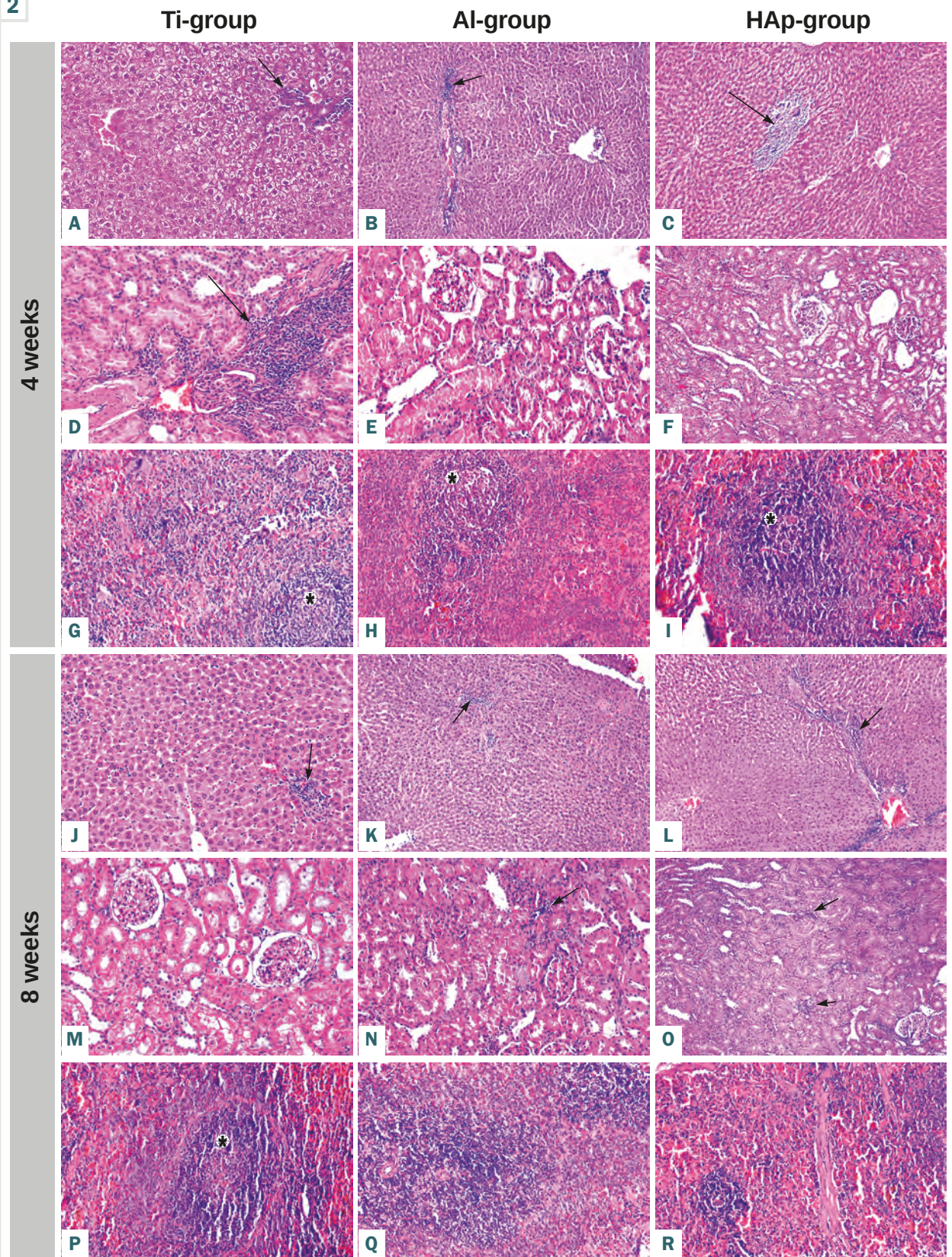


Fig. 2. Histopathological changes in liver (A–C, J–L), kidneys (D–F, M–O), and spleen (G–I, P–R) following the implantation of the investigated materials after 4 and 8 weeks of the experiment. Notable cellular swelling in the liver, which is still present in some samples from Ti-group (A). Chronic interstitial inflammation (arrows) occurs in all specimens from different groups with variable severity. Follicular hyperplasia with formation of germinal centers (asterisk) is visible in all specimens following 4 weeks of the implantation (G–I); in Ti-group they are still present after 8 weeks (P). Hematoxylin and eosin staining; magnification: $\times 100$ (B, C, F–I, K, L, N–R), $\times 200$ (A, D, E, J, M).

Table 1. Assessment of the inflammatory response in the liver specimens.

Implant material	Inflammation grade								p (4–8 weeks)
	4 weeks				8 weeks				
	G0	G1	G2	G3	G0	G1	G2	G3	
Sham	10	4	1	0	12	3	0	0	1.000
Ti-group	1	7	12	0	9	11	0	0	0.0005*
Al-group	0	14	5	1	10	10	0	0	0.0056*
HAp-group	1	16	3	0	12	8	0	0	0.021*
p (groups)	<0.0001*				0.1849				–

*: statistically significant difference.

Table 2. Assessment of the inflammatory response in the kidneys.

Implant material	Inflammation grade								p (4-8 weeks)
	4 weeks				8 weeks				
	G0	G1	G2	G3	G0	G1	G2	G3	
Sham	4	9	2	0	6	9	0	0	1.000
Ti-group	1	6	11	2	8	11	1	0	<0.0001*
Al-group	0	11	8	1	10	9	1	0	0.0001*
HAp-group	1	12	7	0	5	14	1	0	0.0901
p (groups)	0.0051*				0.4946				–

*: statistically significant difference.

groups and the sham-operated group. However, there was a tendency towards decreased inflammatory infiltration in the liver and kidney stroma, as well as reduced splenic lymphoid follicle hyperplasia. However, no significant histological differences were found between the investigated groups and the specimens from the sham-operated animals.

By the fourth week, swelling of hepatocytes was only still observed in the Ti-group (Fig. 2A), and moderate lymphoplasmacytic infiltration was detected in the periportal tracts (Table 1). Meanwhile, the “coated” groups (Al and HAp) and the sham group exhibited mild lymphohistiocytic infiltration of the periportal tracts, with minimal pathological changes observed in the hepatocytes. Interstitial lymphoid infiltration was also present in the renal stroma, though it was more pronounced in some samples from the Ti group (Fig. 2D, Table 2). Lymphoid follicular hyperplasia was observed in spleen specimens from all experimental groups (Fig. 2G–I), but not in the sham-operated group.

After eight weeks, there were no significant pathohistological changes in liver tissue in any of the groups with implants or the sham-operated group, except for minor lymphoplasmacytic infiltration of the periportal tracts (Fig. 2J–L). In the kidneys, there was slight swelling of the convoluted tubule epithelium and scarce diffuse lymphocytic infiltration of the stroma (Fig. 2M–O). Splenic tissue showed germinal centre involution, except in a few specimens from the Ti-group where hyperplastic follicles were still present (Fig. 2P).

Discussion

The present study aimed to evaluate the systemic effects of intraosseous titanium implants with functional protective coatings containing alumina ceramics. The objective of this assessment was to determine the safety and biocompatibility of these materials in comparison with

conventional HAp-based coatings. A histological examination of the liver, kidneys, and spleen were conducted to identify possible systemic responses beyond the local bone–implant interface.

During the first and second weeks following implantation, the observed morphological alterations in the examined organs exhibited uniformity across all the experimental groups, including those that underwent a sham operation. These early changes, characterized by hepatocellular and tubular epithelial swelling, moderate interstitial inflammation and lymphoid follicular hyperplasia, are likely to reflect non-specific postoperative responses to surgical trauma, anesthesia and antibiotic treatment [17,18]. The uniformity of these findings across groups indicates that they were not directly related to the implant materials.

However, at four weeks following the surgical procedure revealed that hepatocellular swelling was observed in the Ti group exclusively. This pattern may indicate a systemic stress response associated with immune activation, rather than a direct hepatotoxic effect of titanium. Furthermore, persistent lymphoid follicular hyperplasia was observed in the Ti group up to eight weeks, suggesting prolonged activation of the adaptive immune system in response to ongoing interaction with the implant surface. This finding is consistent with the data obtained from the peri-implant tissues of the same animals, as described in a previous publication [12]. The study demonstrated the lower stability of titanium implants lacking functional protective coatings, the increased formation of wear particles and the more pronounced peri-implant fibrogenesis observed in this group (Ti, TS and TSP) [12]. Notwithstanding these observations, titanium remains a well-established biocompatible material [2].

The absence of sinus histiocytosis or particle-laden macrophages in lymphoid tissues in this study supports the stability of the implant surface and low degradation

rates. Nonetheless, the continued presence of mild follicular hyperplasia in the Ti group following a period of four weeks may be indicative of delayed osseointegration and incomplete implant stabilization. This, in turn, could lead to mechanical irritation of the peri-implant tissues during movement, a phenomenon that is in accordance with prior reports documenting this occurrence [19].

In contrast, titanium implants coated with Al_2O_3 induced only mild and transient hepatic alterations that had largely resolved by eight weeks, suggesting a weaker and short-lived systemic response. This finding provides further support for the hypothesis that mechanical stability and satisfactory osseointegration are characteristic features of alumina-coated implants. In the present study, the most favourable systemic profile was demonstrated by HAP-coated implants, which showed minimal organ responses at later stages. This finding is consistent with the well-recognized bioactive and osteoconductive nature of HAP coatings.

Of particular significance was the absence of any necrotic or irreversible changes observed in any organ, thereby confirming the absence of specific toxic effects of the materials that had been tested. The histological alterations detected appear to represent a transient systemic immune response to the presence of a foreign body in bone tissue, rather than toxicity induced by the materials. Furthermore, coatings that promoted faster osseointegration were associated with milder systemic responses, which further highlights their biological compatibility.

Overall, the mild lymphoid hyperplasia in the spleen and the limited inflammatory changes in the liver and kidneys reflect a transient, regulated immune activation involving both innate and adaptive mechanisms. The liver and kidneys are particularly susceptible to circulating inflammatory mediators due to their central roles in metabolism and detoxification. Notwithstanding the non-existence of toxic degradation products, surgical implantation in itself has been demonstrated to elicit systemic cytokine and stress responses, resulting in temporary histological alterations. In order to ensure the validity of the interpretation of biocompatibility studies, it is essential to distinguish these non-specific changes from material-specific effects. This is corroborated by the observation of comparable outcomes between experimental and sham-operated animals at early time points, with significant differences emerging only after a four-week implantation period ($p < 0.0001$ for the liver and $p = 0.0051$ for the kidneys; refer to *Table 1, 2*). These findings underscore the necessity for the implementation of proper control groups, rigorous timing methodologies, and standardised conditions in the realm of biocompatibility research. Furthermore, the value of systemic histological evaluation is highlighted, not only to confirm the absence of toxicity, but also to elucidate the broader biological responses to implant materials. This information can inform future improvements in implant surface design and clinical safety.

Conclusions

The present study highlights the systemic histological responses of major organs, including the liver, kidneys and spleen, to the implantation of titanium-based biomaterials with varying surface modifications.

1. The systemic biocompatibility of the implant materials tested (uncoated titanium, alumina-coated titanium, and hydroxyapatite-coated titanium) was found to be satisfactory. Observations conducted over a period of up to eight weeks revealed no evidence of necrosis or irreversible organ damage in any of the groups. This finding serves to confirm the absence of material-induced toxicity. The initial histological changes observed were non-specific, transient responses to surgical stress, which resolved or diminished uniformly across all groups at early time points.

2. The effectiveness of the implant surface was directly correlated with the systemic responses. Hydroxyapatite-coated implants exhibited the most favourable systemic profile, inducing the mildest and most transient responses due to their pronounced osteoconductive properties. Conversely, the uncoated Ti-group demonstrated protracted systemic immune activation, which is presumably indicative of delayed osseointegration and consequent chronic mechanical irritation. This finding indicates that the utilisation of coatings that facilitate rapid and complete osseointegration is imperative in order to minimise long-term systemic repercussions.

Perspectives of subsequent scientific research. In the subsequent publication, we will present the results of an immunomorphological study of diverse biomarker expression, as well as ELISA analysis of collected serum samples. It is anticipated that these findings will reveal the molecular mechanisms of peri-implant bone healing.

Funding

This study was a part of the research project “Molecular-genetic and morphological features of bone tissue repair using functional protective coatings of implantation materials” with funding from the Ministry of Health of Ukraine, state registration No. 0119U101119 (2019–2021).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 27.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 27.10.2025

Схвалено до друку / Accepted: 06.11.2025

Information about the authors:

Bondarenko O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9739-9219](https://orcid.org/0000-0002-9739-9219)

Bozhko A. H., MD, Teaching Assistant, Department of Trauma Surgery and Orthopedics, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1054-7574](https://orcid.org/0000-0002-1054-7574)

Kalmykova S. A., undergraduate student, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0000-4681-5246](https://orcid.org/0009-0000-4681-5246)

Maltsev I. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3503-0790](https://orcid.org/0000-0002-3503-0790)

Shponka I. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7561-6489](https://orcid.org/0000-0002-7561-6489)

Loskutov O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Trauma Surgery and Orthopedics, Dnipro State Medical University, Ukraine; Academician of NAMS of Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-0579-5642

Відомості про авторів:

Бондаренко О. О., канд. мед. наук, доцент, каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
Божко А. Г., асистент каф. травматології та ортопедії, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
Калмикова С. А., студент, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
Мальцев І. О., канд. мед. наук, доцент, каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
Шпонька І. С., д-р мед. наук, професор, каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
Лоскутов О. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Дніпровський державний медичний університет, Україна; академік НАМН України.



Olexandr Bondarenko (Олександр Бондаренко)
bondarenko.olexandr@dmu.edu.ua

References

- Farhan-Alanie OM, Hrycaiczuk A, Tinning C, Jones B, Stark A, Bryceland K. Alumina ceramic-on-ceramic hybrid total hip arthroplasty. A median of 15 years follow-up. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2022;32(6):1127-36. doi: [10.1007/s00590-021-03087-w](https://doi.org/10.1007/s00590-021-03087-w)
- Gil J, Manero JM, Ruperez E, Velasco-Ortega E, Jiménez-Guerra A, Ortiz-García I, et al. Mineralization of Titanium Surfaces: Biomimetic Implants. *Materials (Basel).* 2021;14(11):2879. doi: [10.3390/ma14112879](https://doi.org/10.3390/ma14112879)
- Murthy S, Effiong P, Fei CC. Metal oxide nanoparticles in biomedical applications. In: *Metal Oxides, Metal Oxide Powder Technologies.* Elsevier; 2020. p. 233-51.
- Vilas-Boas V, Vinken M. Hepatotoxicity induced by nanomaterials: mechanisms and in vitro models. *Arch Toxicol.* 2021;95(1):1-21. doi: [10.1007/s00204-020-02940-x](https://doi.org/10.1007/s00204-020-02940-x)
- Zhao H, Li L, Zhan H, Chu Y, Sun B. Mechanistic understanding of the engineered nanomaterial-induced toxicity on kidney. *J Nanomater.* 2019;2019:2954853. doi: [10.1155/2019/2954853](https://doi.org/10.1155/2019/2954853)
- Park SH, Lim JO, Kim WI, Park SW, Lee SJ, Shin IS, et al. Subchronic Toxicity Evaluation of Aluminum Oxide Nanoparticles in Rats Following 28-Day Repeated Oral Administration. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(7):3215-26. doi: [10.1007/s12011-021-02926-5](https://doi.org/10.1007/s12011-021-02926-5)
- Aschner M, Skalny AV, Lu R, Santamaria A, Paoliello MM, Tsatsakis A, et al. Toxic effects of aluminum nanoparticles: a review. *Nanotoxicology.* 2025;19(4):413-52. doi: [10.1080/17435390.2025.2511694](https://doi.org/10.1080/17435390.2025.2511694)
- Maisanaba S, Pichardo S, Puerto M, Gutiérrez-Praena D, Cameán AM, Jos A. Toxicological evaluation of clay minerals and derived nanocomposites: a review. *Environ Res.* 2015;138:233-54. doi: [10.1016/j.envres.2014.12.024](https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.024)
- Denes E, Barrière G, Poli E, Lévêque G. Alumina Biocompatibility. *J Long Term Eff Med Implants.* 2018;28(1):9-13. doi: [10.1615/JLongTermEffMedImplants.2018025635](https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.2018025635)
- Maccauro G, Cittadini A, Magnani G, Sangiorgi S, Muratori F, Manicone PF, et al. In vivo characterization of Zirconia Toughened Alumina material: a comparative animal study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(3):841-6. doi: [10.1177/039463201002300319](https://doi.org/10.1177/039463201002300319)
- Rahmati M, Mozafari M. Biocompatibility of alumina-based biomaterials-A review. *J Cell Physiol.* 2019;234(4):3321-35. doi: [10.1002/jcp.27292](https://doi.org/10.1002/jcp.27292)
- Loskutov O, Shponka I, Bondarenko O, Bondarenko N, Bozhko A. Histological and histochemical assessment of short-term events in peri-implant bone for osteoinductivity evaluation of functional-protective implant coatings. *Medicni Perspektivi.* 2021;26(3):4-10. doi: [10.26641/2307-0404.2021.3.241875](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241875)
- Bondarenko OO, Bozhko AH, Skoryk MA, Bondarenko NS, Shponka IS, Loskutov OY. Peri-implant osteogenesis on alumina-coated titanium implants in rat femur: morphological and elemental analysis of implant surfaces. *Pathologia.* 2024;21(2):132-140. doi: [10.14739/2310-1237.2024.2.306822](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.2.306822)
- ISO. ISO 10993-11:2017; Biological Evaluation of Medical Devices – Part 11: Tests for systemic toxicity. Geneva: International Organization for Standardization; 2017. [cited 2025 Oct 9]. Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/es/#iso:std:iso:10993:-11:ed-3:v1:en>
- Garcia LD, Huck C, Magalhães FA, Souza PP, Souza Costa CA. Systemic effect of mineral aggregate-based cements: histopathological analysis in rats. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(6):620-30. doi: [10.1590/1678-7757-2016-0634](https://doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0634)
- Ataş O, Bilge K, Yıldız S, Dundar S, Calik I, Gezer Atas A, et al. Systemic effect of calcium silicate-based cements with different radiopacifiers-histopathological analysis in rats. *PeerJ.* 2023;11:e15376. doi: [10.7717/peerj.15376](https://doi.org/10.7717/peerj.15376)
- Chen FH, Yu CF, Yang CL, Lin YC, Lin G, Wang CC, et al. Multimodal imaging reveals transient liver metabolic disturbance and sinusoidal circulation obstruction after a single administration of ketamine/xylazine mixture. *Sci Rep.* 2020;10(1):3657. doi: [10.1038/s41598-020-60347-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-60347-1)
- Pakfetrat Z, Janfeshan S, Masjedi F, Rafiei M, Karimi Z. Involvement of oxidative stress and toll-like receptor-4 signaling pathways in gentamicin-induced nephrotoxicity in male Sprague Dawley rats. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(6):2568-75. doi: [10.1080/01480545.2021.1977024](https://doi.org/10.1080/01480545.2021.1977024)
- Freitag L, Spinell T, Kröger A, Würfl G, Lauseker M, Hickel R, et al. Dental implant material related changes in molecular signatures in peri-implantitis – A systematic review and integrative analysis of omics in-vitro studies. *Dent Mater.* 2023;39(1):101-13. doi: [10.1016/j.dental.2022.11.022](https://doi.org/10.1016/j.dental.2022.11.022)

Molecular mechanisms of regulation and damage of β -cells in the development of experimental dexamethasone-induced diabetes

T. V. Ivanenko^{A-F}, A. V. Vynokurova^{B,C,D}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

According to the World Health Organization (WHO), diabetes mellitus remains one of the most prevalent and rapidly increasing non-communicable chronic diseases worldwide. Over the past few decades, there has been a consistent trend towards an increase in the number of patients in developed, as well as low- and middle-income countries. This trend is driven by a complex set of factors, including urbanization, sedentary lifestyles, poor nutrition, overweight and obesity, population aging, as well as comorbid pathology.

The aim of this study was to identify and analyse the expression of genes involved in the morphological and secretory regulation of β -cells and their alterations in response to damage under conditions of the development of experimental dexamethasone-induced diabetes.

Materials and methods. The analysis of gene expression involved in the morphological and secretory regulation of β -cells, as well as changes associated with their damage, was performed using real-time reverse transcription polymerase chain reaction on a CFX-96 Touch™ amplifier (Bio-Rad, USA) with the RT²Profiler™ PCR Array Rat Diabetes kit (QIAGEN, Germany).

Results. Based on the PCR analysis, the activity of the investigated genes involved in the morphological and secretory regulation of β -cells can be categorized as follows: *Parp1* – a gene exhibiting increased expression compared to the control group of animals; *Enpp1*, *Ide*, *Trib3*, *Ucp2*, *Ccl5*, *Cd28*, *Icam1*, *Il12b*, *Tgfb1*, *Tnfrsf1a* – genes demonstrating decreased expression compared to the control group of animals; *Ceacam1*, *Dusp4*, *Retn*, *Ctla4*, *Ifng*, *Ikbkb*, *Il10*, *Il4r*, *Il6*, *Igfbp5*, *Tnf* – genes in which no significant changes were detected in the samples relative to the control group of animals; *Adra1a*, *Agt*, *Foxc2*, *Slc2a4*, *Srebf1*, *Tnfrsf1b* – genes whose expression was not detected.

Conclusions. The development of dexamethasone-induced diabetes significantly increased expression ($\Delta\Delta Ct < 30$) of the *Parp1* gene by 3.06-fold compared with the control group of animals. Under dexamethasone-induced diabetes, significantly decreased expression ($\Delta\Delta Ct < 30$), relative to the control group, was observed for the following genes: *Enpp1* (12.55-fold), *Ide* (3.31-fold), *Trib3* (7.74-fold), and *Ucp2* (9.76-fold), which are involved in the mechanisms of insulin secretion regulation, *Ccl5* (2.27-fold), *Cd28* (23.98-fold), *Icam1* (4.54-fold), *Il12b* (4.38-fold), and *Tgfb1* (3.76-fold), which are associated with autoimmune destruction of β -cells; and *Tnfrsf1a* (130.97-fold), which is implicated in survival and apoptosis mechanisms. The expression of *Adra1a*, *Agt*, *Foxc2*, *Slc2a4*, *Srebf1*, and *Tnfrsf1b* was not detected under conditions of dexamethasone-induced diabetes.

Keywords:

pancreas, diabetes mellitus, genes, insulin, insulin resistance, differentiation, β -cells, apoptosis, proliferation, autoimmune destruction, laboratory diagnostics.

Pathologia.

2025;22(3):227-232

Молекулярні механізми регуляції та ушкодження бета-клітин при розвитку експериментального дексаметазонового діабету

Т. В. Іваненко, А. В. Винокурова

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, цукровий діабет залишається однією з найпоширеніших і найшвидше зростаючих неінфекційних хронічних патологій у світі. За останні десятиліття спостерігається стійка тенденція до збільшення кількості хворих як у розвинених, так і в країнах із низьким та середнім рівнем доходу. Така динаміка зумовлена комплексом чинників, серед яких — урбанізація, малорухливий спосіб життя, нерациональне харчування, надмірна маса тіла та ожиріння, старіння населення, а також супутня патологія

Мета роботи — визначення та аналіз експресії генів, що беруть участь у морфологічній та секреторній регуляції бета-клітин та зміни при їх ушкодженні за умов розвитку експериментального дексаметазонового цукрового діабету.

Матеріали і методи. Аналіз експресії генів, що беруть участь у морфологічній та секреторній регуляції бета-клітин та зміни при їх ушкодженні проводили за допомогою метода полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу на ампліфікаторі CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) за допомогою набору RT²Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина).

Результати. За результатами проведеного ПЛР дослідження можна розподілити активність досліджуваних генів, що беруть участь у морфологічній та секреторній регуляції бета-клітин наступним чином: *Parp1* — ген з високою експресією в порівнянні з контрольною групою тварин; *Enpp1*, *Ide*, *Trib3*, *Ucp2*, *Ccl5*, *Cd28*, *Icam1*, *Il12b*, *Tgfb1*, *Tnfrsf1a* — гени з низькою експресією в порівнянні з контрольною групою тварин; *Ceacam1*, *Dusp4*, *Retn*, *Ctla4*, *Ifng*, *Ikbkb*, *Il10*, *Il4r*, *Il6*, *Igfbp5*, *Tnf* — гени в яких не виявлені зміни в зразках по відношенню до контрольної групи тварин; *Adra1a*, *Agt*, *Foxc2*, *Slc2a4*, *Srebf1*, *Tnfrsf1b* — гени експресія яких не була виявленою.

Ключові слова:

підшлункова залоза, цукровий діабет, гени, інсулін, інсуліно-резистентність, диференціювання, бета-клітини, апоптоз, проліферація, аутоімунна деструкція, лабораторна діагностика.

Патологія. 2025.

Т. 22, № 3(65).
С. 227-232

Висновки. Розвиток дексаметазонового діабету достовірно (де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$) підвищує експресію гена *Parp1* в 3,06 рази в порівнянні до контрольної групи тварин. При розвитку дексаметазонового діабету достовірно (де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$), по відношенню до контрольної групи тварин, демонстрували низьку експресію гени *Enpp1* в 12,55, *Ide* в 3,31, *Trib3* в 7,74, *Ucp2* в 9,76 разів, які беруть участь у механізмах регуляції секреції інсуліна, гени *Ccl5* в 2,27, *Cd28* в 23,98, *Icam1* в 4,54, *Il12b* в 4,38, *Tgfb1* в 3,76 разів, які беруть участь у механізмах аутоімунної деструкції бета-клітин та ген *Tnfrsf1a* в 130,97 рази, який бере участь у механізмах виживання та апоптозу. Експресія генів *Adra1a*, *Agt*, *Foxc2*, *Slc2a4*, *Srebf1*, *Tnfrsf1b* при розвитку дексаметазонового діабету не була виявленою.

According to the World Health Organization (WHO), diabetes mellitus remains one of the most prevalent and rapidly increasing non-communicable chronic diseases worldwide. Over the past decades, there has been a consistent trend towards an increase in the number of patients in developed, as well as low- and middle-income countries. This trend is driven by a complex set of factors, including urbanization, sedentary lifestyles, poor nutrition, excessive body weight and obesity, population aging, as well as comorbid pathology [1,2,3].

The constant increase in disease prevalence imposes a significant burden on healthcare systems, as the treatment of diabetes and its complications requires substantial financial, human, and material and technical resources. Consequently, the problem of diabetes mellitus is regarded not only as a medical but also as a socio-economic challenge, necessitating multisectoral collaboration, the enhancement of preventive programmes, and the development of effective strategies for early detection and comprehensive treatment aimed at reducing morbidity, disability, and mortality rates [4].

Particular scientific attention has been directed towards the mechanisms underlying the regulation and impairment of pancreatic β -cells, given their role in insulin production and their morphological and functional alterations during the development of diabetes. Identification and characterisation of the genetic mechanisms regulating these processes are of crucial importance for a deeper understanding of the molecular basis of diabetes pathogenesis, as well as for the development of innovative strategies for its prevention, laboratory diagnostics, and therapy.

The expression of genes involved in the regulatory mechanisms of pancreatic β -cells can change under the influence of various exogenous and endogenous factors, including metabolic disorders, arterial hypertension, hypoxia, and others. Existing data on quantitative and qualitative alterations in β -cells, automated cell-counting results, and insights into the molecular processes of β -cell damage in the context of experimental dexamethasone-induced diabetes provide an opportunity to gain a deeper understanding of the genetic mechanisms underlying disease development and to determine relevant criteria and approaches for the laboratory diagnosis of this pathology.

Aim

The purpose of the work was to determine and analyse the expression of genes involved in the morphological and secretory regulation of β -cells, and to characterise their alterations during β -cell injury in experimental dexamethasone-induced diabetes mellitus.

Materials and methods

The study was conducted on 10 male Wistar rats, which were divided into two groups (five animals per group). The first group comprised the control (intact) animals. Experimental type 2 diabetes mellitus was induced in the second group as follows: 18-month-old male Wistar rats received, for 30 consecutive days, a modified diet consisting of hydrogenated vegetable fats (5% of the total food mass) and, on alternate days, replacement of drinking water with a 20% aqueous fructose solution. In parallel with the dietary modification, subcutaneous injections of dexamethasone were administered at a dose of 0.125 mg/kg from day 1 to day 7 and from day 24 to day 30.

For the reliability of the experiment and laboratory confirmation of the development of dexamethasone-induced diabetes, which represents one of the established models of type 2 diabetes mellitus in humans, blood glucose concentration was measured in all experimental animals of the second group two weeks after the initiation of dexamethasone administration, and again on day 30 of the experiment. Glucose levels were assessed using a Gluco Card-II glucometer (Japan).

Following decapitation of the experimental animals under thiopental anaesthesia (50 mg/kg), blood samples were collected for the biochemical determination of insulin, and pancreatic tissue was excised. The pancreas was fixed in Bouin's solution for 20 hours and, after standard histological processing, embedded in Paraplast (McCormick, USA).

Total RNA was isolated from paraffin-embedded tissue blocks using the PureLink™ FFPE Total RNA Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific, USA) according to the manufacturer's instructions. Prior to extraction, tissue sections were deparaffinized, digested with proteinase K, and RNA was purified using silica spin columns. To prevent genomic DNA contamination, samples were treated with DNase I.

Complementary DNA (cDNA) synthesis was performed using 100–500 ng of total RNA with the RevertAid™ Reverse Transcriptase Kit (Thermo Fisher Scientific, USA) following the manufacturer's protocol. Reverse transcription was carried out using random hexamer primers under the following conditions: 25 °C for 5 min, 42 °C for 60 min, followed by enzyme inactivation at 70 °C for 5 min. The resulting cDNA was stored at –20 °C until use.

Gene expression analysis, with genes listed in Table 1, was performed using the RT² Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Germany) according to the manufacturer's instructions. Real-time PCR reactions were carried out on a CFX-96 Touch™ system (Bio-Rad, USA) under the following conditions: initial denaturation at 95 °C for 10 min, followed by 50 cycles of 95 °C for 15 s, primer annealing at 60 °C for 30 s, and elongation at 72 °C for 30 s. Fluorescence intensity was recorded automatically.

Table 1. Molecular markers of insulin secretion regulation and mechanisms of β -cell regeneration and death

Genes involved in the regulation of insulin secretion by β -cells	Genes involved in the mechanisms of autoimmune destruction of β -cells	Genes involved in the mechanisms of β -cells proliferation, survival, and apoptosis
<i>Enpp1, Ide, Trib3, Ucp2, Ceacam1, Dusp4, Retn, Adra1a, Agt, Foxc2, Slc2a4, Srebf1</i>	<i>Ccl5, Cd28, Icam1, Il12b, Tgfb1, Ctl4, Ifng, Ikbkb, Il10, Il4r, Il6</i>	<i>Parp1, Tnfrsf1a, Igfbp5, Tnf, Tnfrsf1b</i>

Table 2. Gene expression activity involved in the regulation of insulin secretion by β -cells in rats with experimental pathology relative to the intact control group and normalization relative to internal reference genes ($Ct/\Delta Ct/\Delta\Delta Ct$)

Genes with increased expression compared to the control group ($\Delta\Delta Ct < 30$)	Genes with decreased expression compared to the control group ($\Delta\Delta Ct < 30$)	Genes without detectable changes relative to the control group	Genes with undetectable expression
Not detected	<i>Enpp1</i> (fold change: $D^* - 0.024170$, $C^* - 0.303292$), <i>Ide</i> (fold change: $D^* - 0.026999$, $C^* - 0.089374$), <i>Trib3</i> (fold change: $D^* - 0.004625$, $C^* - 0.035817$), <i>Ucp2</i> (fold change: $D^* - 0.001095$, $C^* - 0.010691$).	<i>Ceacam1, Dusp4, Retn</i>	<i>Adra1a, Agt, Foxc2, Slc2a4, Srebf1</i>

D*: diabetes, C*: control.

Table 3. Gene expression activity involved in the mechanisms of autoimmune destruction of β -cells in rats with experimental pathology relative to the intact control group and normalization relative to internal reference genes ($Ct/\Delta Ct/\Delta\Delta Ct$)

Genes with increased expression compared to the control group ($\Delta\Delta Ct < 30$)	Genes with decreased expression compared to the control group ($\Delta\Delta Ct < 30$)	Genes without detectable changes relative to the control group	Genes with undetectable expression
Not detected	<i>Ccl5</i> (fold change: $D^* - 0.004714$, $C^* - 0.010691$), <i>Cd28</i> (fold change: $D^* - 0.004638$, $C^* - 0.111242$), <i>Icam1</i> (fold change: $D^* - 0.002353$, $C^* - 0.010691$), <i>Il12b</i> (fold change: $D^* - 0.002444$, $C^* - 0.010691$), <i>Tgfb1</i> (fold change: $D^* - 0.002843$, $C^* - 0.010691$).	<i>Ctl4, Ifng, Ikbkb, Il10, Il4r, Il6</i>	Not detected

D*: diabetes, C*: control.

Table 4. Gene expression activity involved in the mechanisms of proliferation, survival, and apoptosis of β -cells in rats with experimental pathology relative to the intact control group and normalization relative to internal reference genes ($Ct/\Delta Ct/\Delta\Delta Ct$)

Genes with increased expression compared to the control group ($\Delta\Delta Ct < 30$)	Genes with decreased expression compared to the control group ($\Delta\Delta Ct < 30$)	Genes without detectable changes relative to the control group	Genes with undetectable expression
<i>Parp1</i> (fold change: $D^* - 0.032715$, $C^* - 0.010691$).	<i>Tnfrsf1a</i> (fold change: $D^* - 0.005396$, $C^* - 0.706769$).	<i>Igfbp5, Tnf</i>	<i>Tnfrsf1b</i>

D*: diabetes, C*: control.

at the end of the elongation step of each cycle using the SYBR Green channel. Amplification specificity was confirmed by melt curve analysis.

The analysis included genes with significantly increased expression compared to the control group, genes with significantly decreased expression compared to the control group, genes with no statistically significant changes relative to controls, and genes with undetectable expression levels. Statistical analysis of PCR data was performed using GeneGlobe software (QIAGEN, Germany) with the $\Delta\Delta Ct$ method [5]. Fold-Change ($2^{(-\Delta\Delta Ct)}$) is the normalized gene expression ($2^{(-\Delta Ct)}$) in the Test Sample divided the normalized gene expression ($2^{(-\Delta Ct)}$) in the Control Sample. Fold-Regulation represents fold-change results in a biologically meaningful way. Fold-change values greater than one indicate a positive- or an up-regulation, and the fold-regulation is equal to the fold-change. Fold-change values less than one indicate a negative or down-regulation, and the fold-regulation is the negative inverse of the fold-change.

Results

The performed PCR analysis enabled the classification of gene expression activity involved in the regulation of

insulin secretion by pancreatic β -cells as follows: genes with increased expression compared to the control group ($\Delta\Delta Ct < 30$), genes with decreased expression compared to the control group ($\Delta\Delta Ct < 30$), genes without statistically significant changes relative to the control group, and genes with undetectable expression (Table 2).

The activity of genes involved in the morphological mechanisms of autoimmune destruction of β -cells was distributed as follows (Table 3).

The functionality of genes involved in the mechanisms of β -cell proliferation, survival, and apoptosis was distributed as follows (Table 4).

Discussion

The decreased expression of the genes *Enpp1*, *Ide*, *Trib3*, and *Ucp2* (see Table 2) in rats with experimental dexamethasone-induced diabetes, all of which are involved in the regulating of insulin secretion by β -cells, can be interpreted as a manifestation of a complex adaptive and pathological response of the islet apparatus to metabolic stress. Each of these genes performs a specific molecular function that influences the insulin-secretory phenotype of β -cells, and alterations in their expression may reflect both complementary and compensatory mechanisms.

Enpp1 is generally regarded as an inhibitory factor in insulin signalling: increased expression of *Enpp1* is associated with insulin resistance in peripheral tissues and exerts a negative impact on insulin receptor signalling. In the context of β -cells, decreased *Enpp1* expression may represent a compensatory mechanism aimed at enhancing the intracellular insulin signalling cascade to sustain secretion under conditions of peripheral insulin resistance [6].

The *Ide* gene regulates both intracellular and extracellular insulin turnover. A decrease in *Ide* expression may lead to reduced intracellular degradation of proinsulin and mature insulin, which could theoretically result in a transient increase in insulin content within secretory granules. However, it simultaneously imposes an increased burden on the endoplasmic reticulum (ER). Such alterations may contribute to short-term compensation of insulin secretion but, in the long term, may impair β -cell survival through ER stress and the activation of inflammatory signalling pathways [7].

Trib3 is an adaptive regulator that modulates the *PI3K/Akt* pathway and is associated with ER stress and glucotoxicity. In numerous models, *Trib3* expression is elevated under conditions of overnutrition, obesity, and acute glucose stress, where it inhibits *Akt*-dependent pathways and impairs β -cell survival and function [8]. Therefore, the decrease in *Trib3* observed in our diabetes model may be interpreted in two ways: 1. as a reactive "release of inhibition" of the *Akt* pathway, aimed at preserving the survival and secretory capacity of the endocrine apparatus; 2. as a marker of disrupted ER-stress regulatory circuits, reflecting the exhaustion of adaptive responses.

Ucp2 is a mitochondrial protein that uncouples oxidative phosphorylation, thereby reducing ATP production. In β -cells, *Ucp2* induction is associated with decreased glucose-stimulated insulin secretion due to a lower ATP/ADP ratio and, consequently, incomplete closure of KATP channels [9]. In this context, the decrease in *Ucp2* expression observed in diabetic rats may enhance ATP production and potentially augment glucose-stimulated insulin secretion. This finding can be interpreted as a compensatory mechanism in response to peripheral insulin resistance or β -cell mass reduction.

In summary, the concomitant downregulation of *Enpp1*, *Ide*, *Trib3*, and *Ucp2* observed in our study may reflect a complex interplay of adaptive and dysfunctional processes: 1. compensatory alterations aimed at preserving or temporarily enhancing the secretory capacity of β -cells (decrease in *Ucp2* and *Enpp1* expression); 2. indicators of proteostasis dysregulation and ER stress response (decrease in *Ide* and *Trib3* expression).

The downregulation of genes (see Table 3) associated with autoimmune β -cell destruction in rats with experimental diabetes indicates a complex reorganization of the islet immune microenvironment and may have dual implications, in particular it may reflect the suppression of the local proinflammatory profile, thereby potentially reducing the recruitment and activation of cytotoxic effector cells, or it may demonstrate the exhaustion of protective and regulatory mechanisms that normally maintain tolerance or restrain chronic inflammation.

Ccl5 is a key chemokine responsible for the recruitment of mononuclear cells and specific T-lymphocyte subpopulations into tissues. Increased local secretion of *Ccl5* has been associated with more pronounced insulinitis in both experimental models and patients [10]. The reduced *Ccl5* expression observed in our study may indicate compensatory suppression of chemokine signaling within the islets to limit further effector cell recruitment, or alternatively, may reflect the exhaustion of the cellular capacity to produce chemokines as a consequence of chronic inflammation or cellular dysfunction.

Cd28 is a principal co-stimulatory molecule for T cells, critical for the activation of naive T lymphocytes and for the maintenance of the regulatory T cell (Treg) population. Reduced *Cd28* expression in the tissue context may reflect both a diminished local potential for stimulation (and thus reduced effector activation) and a disruption of Treg homeostasis, which, over time, may contribute to the loss of tolerance [11]. Therefore, the interpretation of our findings depends strongly on the spatial and cell-type-specific context: decreased *Cd28* expression directly in pancreatic β -cells (if such expression occurs) may have different consequences compared to alterations in parenchymal or infiltrating immune cells within the islet, a question that warrants further investigation.

Icam1 is a key molecular component mediating leukocyte adhesion and the formation of immunological synapses. In numerous models, increased *Icam1* expression in β -cells or in the endothelium has been correlated with enhanced immune infiltration and the progression of insulinitis, whereas reduction or complete absence of *Icam1* suppresses the development of diabetes [12]. Therefore, the unexpected downregulation of *Icam1* observed in our study – contrary to most literature reports – may represent a protective response aimed at limiting effector cell adhesion and migration, or, alternatively, may reflect cellular injury or dysfunction resulting in the loss of responsiveness to proinflammatory signals.

The *Il12b* gene encodes the p40 subunit, which is a component of both IL-12 and IL-23 – cytokines that are pivotal for the differentiation of Th1 and Th17 responses. Elevated IL-12/IL-23 production has been linked to the induction of robust cell-mediated autoimmune responses [13]. Therefore, it can be postulated that the downregulation of *Il12b* in the studied context may attenuate Th1/Th17 polarization and temporarily reduce the aggressiveness of the immune response.

Tgfb1 is a multifunctional cytokine, central to the maintenance of immune tolerance, the induction and function of regulatory T cells, as well as the regulation of β -cell recovery and apoptosis. Reduced *Tgfb1* expression in the islets is typically interpreted as a loss of local immunoregulatory mechanisms, thereby increasing the risk of uncontrolled autoimmune activation. Conversely, excessive *Tgfb1* expression may limit autoimmunity but can also contribute to fibrosis [14]. The observed downregulation of *Tgfb1* in our study may represent one of the key factors promoting the progression of autoimmune destruction, particularly if accompanied by a concomitant reduction in regulatory T cells or an increase in effector Th1/Th17 markers.

The downregulation of *Ccl5*, *Cd28*, *Icam1*, *Il12b*, and *Tgfb1* observed in our experimental diabetes model points to a profound reorganization of the immune architecture within the studied samples, combining elements of transient anti-effector adaptation with potential exhaustion of regulatory mechanisms.

In rats with experimental diabetes, significant alterations were observed in the expression of genes regulating the mechanisms of proliferation, survival, and apoptosis of pancreatic β -cells (see Table 4). In particular, reduced *Tnfrsf1a* expression, the absence of *Tnfrsf1b*, and increased *Parp1* expression may critically affect on the functional state of β -cells.

The *Tnfrsf1a* and *Tnfrsf1b* genes encode receptors for tumor necrosis factor alpha (TNF- α), which play a pivotal role in the regulation of apoptosis and inflammatory processes. The TNFR1 receptor (*Tnfrsf1a*) is capable of inducing both survival and apoptotic signaling depending on the activation context [15]. The absence of *Tnfrsf1b* may disrupt the balance between these pathways, enhancing pro-apoptotic signaling and thereby contributing to β -cell death [16].

Parp1 is an enzyme responsible for DNA repair and the regulation of cellular metabolism. Elevated *Parp1* expression can result in excessive activation, resulting in the depletion of NAD⁺ and ATP, disruption of energy homeostasis, and the initiation of apoptosis or necroptosis [17]. In the context of diabetes, excessive *Parp1* activity may contribute to the loss of functional β -cell mass and the progression of hyperglycemia [18].

The observed alterations in gene expression in rats with experimental dexamethasone-induced diabetes create an imbalance between survival and apoptotic signaling pathways, thereby promoting the loss of functional cell mass and the progression of hyperglycemia. These changes also lead to dysregulation of insulin secretion and autoimmune destructive processes, highlighting the potential of molecular laboratory diagnostics and subsequent targeted therapies for the protection of pancreatic islets.

Conclusions

1. The development of dexamethasone-induced diabetes significantly increased the expression of the *Parp1* gene by 3.06-fold compared to the control group of animals ($\Delta\Delta Ct < 30$).

2. In the development of dexamethasone-induced diabetes, relative to the control group of animals, significantly reduced expression ($\Delta\Delta Ct < 30$) was observed for the following genes: *Enpp1* (12.55-fold), *Ide* (3.31-fold), *Trib3* (7.74-fold), and *Ucp2* (9.76-fold), which are involved in the mechanisms of insulin secretion regulation; *Ccl5* (2.27-fold), *Cd28* (23.98-fold), *Icam1* (4.54-fold), *Il12b* (4.38-fold), and *Tgfb1* (3.76-fold), which participate in the mechanisms of autoimmune β -cell destruction; as well as *Tnfrsf1a* (130.97-fold), which is involved in the mechanisms of survival and apoptosis.

3. The expression of the genes *Adra1a*, *Agt*, *Foxc2*, *Slc2a4*, *Srebf1*, and *Tnfrsf1b* was not detected in the context of dexamethasone-induced diabetes.

Funding

The study was performed without financial support.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 18.09.2025

Після доопрацювання / Revised: 16.10.2025

Схвалено до друку / Accepted: 24.11.2025

Відомості про авторів:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

Винокурова А. В., аспірант каф. клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-5380-6071

Information about the authors:

Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. Vynokurova A. V., Postgraduate of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Taras Ivanenko (Тарас Іваненко)
ivanenkovt@zsmu.edu.ua

References

- World Health Organization. Diabetes [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2025 Sep 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
- Milica MM, Soldusova VV, Postolenko MD, Milica KM, Chobey SM. [Peculiarities of the course of the wound process in the treatment of acute paraproctitis in patients with type 2 diabetes]. Modern Medical Technology. 2023;(1):22-6. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.4
- Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019;62(1):3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods. 2001;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262
- Di Paola R, Caporarello N, Marucci A, Dimatteo C, Iadiccio C, Del Guerra S, et al. ENPP1 affects insulin action and secretion: evidences from in vitro studies. PLoS One. 2011;6(5):e19462. doi: 10.1371/journal.pone.0019462
- Tang WJ. Targeting Insulin-Degrading Enzyme to Treat Type 2 Diabetes Mellitus. Trends Endocrinol Metab. 2016;27(1):24-34. doi: 10.1016/j.tem.2015.11.003
- Prudente S, Sesti G, Pandolfi A, Andreozzi F, Consoli A, Trischitta V. The mammalian tribbles homolog TRIB3, glucose homeostasis, and cardiovascular diseases. Endocr Rev. 2012;33(4):526-46. doi: 10.1210/er.2011-1042
- Zhang CY, Baffy G, Perret P, Krauss S, Peroni O, Grujic D, et al. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. Cell. 2001;105(6):745-55. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00378-6
- Toren E, Burnette KS, Banerjee RR, Hunter CS, Tse HM. Partners in Crime: Beta-Cells and Autoimmune Responses Complicit in Type 1 Diabetes Pathogenesis. Front Immunol. 2021;12:756548. doi: 10.3389/fimmu.2021.756548
- Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, Ashourian N, Singh B, Sharpe A, et al. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. Immunity. 2000;12(4):431-40. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80195-8

12. Martin TM, Burke SJ, Batdorf HM, Burk DH, Ghosh S, Dupuy SD, et al. ICAM-1 Abundance Is Increased in Pancreatic Islets of Hyperglycemic Female NOD Mice and Is Rapidly Upregulated by NF- κ B in Pancreatic β -Cells. *J Immunol.* 2022;209(3):569-81. doi: [10.4049/jimmunol.2200065](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200065)
13. Taylor-Fishwick DA, Weaver JR, Grzesik W, Chakrabarti S, Green-Mitchell S, Imai Y, et al. Production and function of IL-12 in islets and beta cells. *Diabetologia.* 2013;56(1):126-35. doi: [10.1007/s00125-012-2732-9](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2732-9)
14. Olivieri A, De Angelis S, Dionisi S, D'Annunzio G, Locatelli M, Marino M, et al. Serum transforming growth factor β 1 during diabetes development in non-obese diabetic mice and humans. *Clin Exp Immunol.* 2010;162(3):407-14. doi: [10.1111/j.1365-2249.2010.04253.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04253.x)
15. Chignola R, Farina M, Del Fabbro A, Milotti E. Balance between cell survival and death: a minimal quantitative model of tumor necrosis factor alpha cytotoxicity. *arXiv [q-bio.MN]*. 2009 May 27 [cited 2025 Sep 13]. doi: [10.48550/arXiv.0905.4396](https://doi.org/10.48550/arXiv.0905.4396)
16. Bécourt C, Luce S, Rogner UC, Boitard C. Differential action of TIGIT on islet and peripheral nerve autoimmunity in the NOD mouse. *arXiv [q-bio.NC]*. 2023 Nov 23 [cited 2025 Sep 13]. doi: [10.48550/arXiv.2311.13901](https://doi.org/10.48550/arXiv.2311.13901)
17. Fatokun AA, Dawson VL, Dawson TM. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol.* 2014;171(8):2000-16. doi: [10.1111/bph.12416](https://doi.org/10.1111/bph.12416)
18. Pöstyéni E, Gábel R, Kovács-Valasek A. Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP-1) Inhibitors in Diabetic Retinopathy: An Attractive but Elusive Choice for Drug Development. *Pharmaceutics.* 2024;16(10):1320. doi: [10.3390/pharmaceutics16101320](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16101320)

Первинні зміни гіпокампу щурів після впливу повітряної вибухової хвилі

Ю. В. Козлова^{ibB,C,D}, С. В. Козлов^{ibA,E,F}

Дніпровський державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – встановити первинні ультраструктурні зміни в області CA1 гіпокампу щурів після однократного впливу повітряної вибухової хвилі.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на здорових 12 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar, вагою 220-270 г, що утримувались в стандартних умовах віварію Дніпровського державного медичного університету. Тварини були випадковим чином розділені на 2 групи: експериментальна (n = 6) та контрольна (n = 6). Щурів експериментальної групи піддавали впливу повітряної вибухової хвилі тиском $30,1 \pm 2,9$ кПа. Через 1 годину після впливу тварин обох груп наркотизували галотаном та проводили евтаназію з наступними краніотомією, вилученням гіпокампу та, за стандартною методикою, проводили електронно-мікроскопічне дослідження. Всі маніпуляції проводилися відповідно до чинного законодавства з біоетичного поводження до експериментальних тварин.

Результати. Встановлено, що однократний вплив вибухової хвилі тиском $30,1 \pm 2,9$ кПа призводив до індукованої вибухом травми головного мозку, про що свідчили відсутність розриву мембран клітин з виходом цитоплазми та органел у позаклітинний простір та відсутність повного розриву судин з масивними крововиливами. Ознаки первинного ушкодження нейронів характеризувалися збільшенням проникності мембрани ядра та розрідженням ядерного хроматину, суттєвим навокоядерним набряком, вакуолізацією цитоплазми та позаклітинним набряком. Виявили пошкодження судин гемато-енцефалічного бар'єру у вигляді периваскулярного набряку, потовщення та розшарування мембрани судини через її набряк, а в судинному руслі були наявні кавітаційні бульбашки. Травматизації зазнали й нервові волокна, на що вказувало розшарування мієліну.

Висновки. Встановили наявність набухання нейронів і збільшення проникності мембрани ядра та його набряку, розшарування мієлінових волокон (зменшення коефіцієнтів сферичності аксональних на 11 % ($p < 0,05$) та дендритних 33 % ($p < 0,01$) профілів гіпокампу експериментальних щурів). Ознаки первинного ушкодження внаслідок впливу вибухової хвилі встановили збоку гемато-енцефалічного бар'єру у вигляді периваскулярного набряку, потовщення та розшарування мембрани судини через її набряк (збільшення відносної площі електронно-прозорих ділянок на 47 % ($p < 0,01$) гіпокампу експериментальних щурів). Наявність кавітаційної бульбашки у судині гіпокампа вказує на тривалість первинного ушкодження через її здатність здійснювати гідравлічні удари.

Ключові слова:

вибух, травма, головний мозок, гіпокамп, електронна мікроскопія, первинні зміни.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 3(65).
С. 233-238

Primary changes in the rat's hippocampus after exposure to an air blast wave

Yu. V. Kozlova, S. V. Kozlov

Aim. To identify the primary ultrastructural changes in the CA1 region of the rat's hippocampus after a single exposure to an air blast wave.

Materials and methods. The study was conducted on healthy 12 sexually mature male Wistar rats weighing 220-270 g, kept under standard conditions in the vivarium of Dnipro State Medical University. The animals were randomly divided into two groups: experimental (n = 6) and sham (n = 6). The rats of experimental group were exposed to an air blast wave with a pressure of 30.1 ± 2.9 kPa. One hour after exposure to the blast wave, animals in both groups were anaesthetised with halothane and euthanised, followed by craniotomy, removal of the hippocampus and conducted electron microscopic examination using standard procedures. All manipulations were carried out in accordance with the rules of current legislation on bioethical treatment of experimental animals.

Results. It was established that a single exposure to a blast wave with a pressure of 30.1 ± 2.9 kPa resulted in mild trauma, as indicated by the absence of cell membrane rupture with cytoplasm and organelles escaping into the extracellular space and the absence of complete vessel rupture with massive haemorrhages. Signs of primary neuronal injury included increased nuclear membrane permeability and nuclear chromatin rarefaction, significant perinuclear oedema, cytoplasmic vacuolisation, and extracellular oedema. Damage to the blood-brain barrier vessels was detected in the form of perivascular oedema, thickening and delamination of the vessel membrane due to its oedema, and cavitation bubbles were present in the vascular lumen. Nerve fibres were also traumatized, as indicated by myelin delamination.

Conclusions. It has been established that swelling of neurons and increased permeability of the nucleus membrane and its oedema, as well as delamination of myelin fibres (a decrease in the sphericity coefficients of axonal profiles by 11 % ($p < 0.05$))

Keywords:

explosion, trauma, brain, hippocampus, electron microscopy, primary changes.

Pathologia.
2025;22(3):233-238

and dendritic profiles by 33 % ($p < 0.01$) in the hippocampus of experimental rats). Signs of primary injury due to the impact of the blast wave were found on the side of the blood-brain barrier in the form of perivascular oedema, thickening and delamination of the vascular membrane due to its oedema (47 % increase in the relative area of electron-transparent sections ($p < 0.01$) of the hippocampus of experimental rats). The presence of a cavitation bubble in the hippocampus vessel indicates the persistence of the initial damage due to its ability to cause hydraulic shocks.

Вибухо-індукована травма головного мозку (ВІТГМ) є різновидом черепно-мозкової травми (ЧМТ), що розвивається внаслідок впливу вибухової хвилі (ВХ) [1,2]. ВІТГМ є особливо поширеною під час воєнних конфліктів, зокрема у сьогоденні через повномасштабне вторгнення Росії на територію України, в ході якого відбуваються як локальні бойові дії, так і масовані атаки на цивільні міста із застосуванням літальних апаратів, які мають бойові частини із вибухівкою.

Особливо небезпечною є ВІТГМ легкого ступеню важкості, яка часто залишається непоміченою через відсутність впливу додаткових факторів вибуху (уламків, газів, термічного фактору) [3]. Проте встановлено, що навіть легка ВІТГМ призводить до тривалих порушень когнітивних функцій головного мозку з розвитком нейродегенерації. Такі наслідки значно погіршують якість життя та зменшують працездатність і тому мають велике медичне та соціально-економічне значення [4,5].

Складність ВІТГМ пов'язують з особливостями впливу етіологічного фактору – вибухової хвилі, яка, завдяки своїм фізичним характеристикам, призводить до дифузного ушкодження головного мозку, на відміну від класичної ЧМТ [6,7].

Наявні морфологічні дослідження розкривають особливості ушкодження головного мозку вибуховою хвилею. Зокрема встановлено, що відбувається порушення судин гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ), активується нейрозапалення, яке, через «хибне коло» судинних та метаболічних порушень може підтримуватись довгий час та призводити до нейродегенеративних змін у вигляді накопичення тау-білка [8,9,10,11].

Проте встановлені ознаки ВІТГМ більше стосуються вторинних змін, а первинним наслідком впливу ВХ приділяють мало уваги. Вважаємо, що урахування в діагностиці та лікуванні наведених первинних змін, встановлених в ході представленого дослідження, сприятимуть попередженню активації вторинних механізмів ушкодження головного мозку після впливу вибухової хвилі.

Мета роботи

Встановити первинні ультраструктурні зміни в області СА1 гіпокампу щурів після однократного впливу повітряної вибухової хвилі.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на здорових 12 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar, вагою 220-270 г, що утримувались в стандартних умовах віварію Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ). Тварини були випадковим чином розділені на 2 групи: експериментальна ($n = 6$) та контрольна ($n = 6$). Щурів експериментальної групи піддавали впливу вибухової

хвилі. Для цього, в лабораторії кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ, тварин поміщали в ексікатор ємністю 3 літри, додавали 3 мл препарату інгаляційного анестетика (Halothan Hoechst AG, Німеччина), глибину наркозу оцінювали за відсутністю рогівкового та перевертального рефлексів і загальною міорелаксацією [12]. Надалі м'яко фіксували та розташовували головою уперед до дупльного зрізу пристрою на відстані 5 см та однократно піддавали впливу повітряної вибухової хвилі тиском $30,1 \pm 2,9$ кПа. Пристрій для генерації вибухової хвилі представлений трубою, яка поділена на 2 камери – високого та низького тиску, між якими розташовано електромагнітний клапан. В камеру низького тиску компресором нагніталось повітря до 15 атмосфер, відкривали клапан, після чого повітря переходило у камеру низького тиску, розривало одноразову гумову мембрану завтовшки 1 мм і впливало на тварину [13].

Через 1 годину після впливу вибухової хвилі тварин обох груп наркотизували галотаном та проводили евтаназію з наступною краніотомією. Надалі вилучали гіпокамп та фіксували за допомогою 2,5 %-о розчину глутаральдегіду, що виготовляли на 0,1 М фосфатному буфері (pH 7,3). Постфіксацію матеріалу проводили у 1 %-у буферному розчині O_3O_4 протягом 1 години. Зневоднення тканини проводили за допомогою спиртів висхідної концентрації та пропіленоксиду, після чого матеріал поміщали в Епон-812 («SPI-Pon™ 812 Epoxy Embedding Kit», США).

Електронно-мікроскопічне дослідження проводили в лабораторії кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології ДДМУ за стандартною схемою [14,15]. Ультратонкі зрізи завтовшки 60-80 нм виготовляли за допомогою ультрамікротому УМ-ТП-6М («SELMi», Україна) та розміщували на опорних мідних сіточках (Mesh Regular Grid 200). Подвійне контрастування за Рейнольдсом проводили 5 %-м водним розчином уранілацетату протягом 10 хв при температурі $+37^\circ C$ з наступною імпрегнацією розчином цитрату свинцю за методом Рейнольдса протягом 15 хв. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMi», Україна) при напрузі прискорення 70-75 кВ і первинних збільшеннях 200-500 нм ($\times 10000-20000$) за стандартною схемою. Досліджено усі поля зору та проведено фотофіксацію значущих змін за допомогою цифрової системи виводу зображень SEO-SCAN.

Для кількісної відносної оцінки набряку в пірамідальному шарі гіпокампу проводили морфометричне дослідження шляхом використання програми Fiji Is Just ImageJ [16]. Цифрові зображення електронограм зберігали в jpg-форматі та переносили в інтерфейс програми. Використовуючи програмні модулі (плагіни), Threshold, Analyze/ Set Measurements/Measure, на інвертованих чорно-білих зображеннях автоматично визначали % відносної площі електронно-прозорих ділянок.

Таблиця 1. Кількісні морфометричні показники пірамідного шару області CA1 гіпокампу

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група, M ± SD	Експериментальна група, M ± SD
Відносна площа електронно-прозорих ділянок, %	15,97 ± 0,62	34,21 ± 1,34*
Коефіцієнт сферичності аксональних профілів у гіпокампі, од	0,83 ± 0,05	0,74 ± 0,06**
Коефіцієнт сферичності дендритних профілів у гіпокампі, од	0,86 ± 0,12	0,58 ± 0,13*

*: відмінність між контрольною та експериментальною групами при $p < 0,01$, **: відмінність між контрольною та експериментальною групами при $p < 0,05$

Для визначення на електроннограмах морфологічної неоднорідності аксональних та дендритних профілів у пірамідальному шарі гіпокампу за допомогою цієї ж програми розраховували коефіцієнт сферичності (circularity index). ($C = 4\pi \times S/P^2$, де S це площа виділеного об'єкта, а P – периметр цього ж об'єкта). Цей показник був відображенням ступеню деформованості профілю відростків нейронів.

Математико-статистичний аналіз був проведений за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA). Перевірку гіпотези нормальності розподілу серед досліджуваних кількісних ознак проводили за критерієм Шапіро-Уїлка. Надалі розраховували середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD). Для оцінки відмінностей між експериментальною та контрольною групами використовували статистичний критерій U-критерій Манна-Уїтні. Критичне значення рівня статистичної значимості (p) для аналізу приймалося $< 5\%$ ($p < 0,05$).

Всі маніпуляції проводилися відповідно до заздалегідь розробленого і затвердженого плану та правил чинного законодавства: Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 року № 3447-IV, Закон України «Про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» від 01.03.2012 року № 249, «Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (ETS 123)» (1986 р.), «Директива 2010/63/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються в наукових цілях», а також згідно з Керівництвом з догляду та використання лабораторних тварин і ARRIVE [17], що засвідчено витягом з протоколу засідання комісії з біомедичної етики ДДМУ від 18.12.2024 року № 23.

Результати

Аналіз та порівняння електронних мікрофотографій області CA1 гіпокампу щурів контрольної та експериментальної групи показав суттєві відмінності. На *рисунку 1* представлено область CA1 гіпокампу з гемокапіляром щура контрольної групи.

Аналіз мікрофотографії області CA1 щура контрольної групи показав збереження цілісності мембран клітин, ядра не збільшені, мітохондрії без змін. Також установили нормальне розташування і цілісність усіх шарів стінки гемокапіляра. Товщина базальної мембрани гемокапілярів була рівномірно розподілена упродовж своєї довжини. На всіх препаратах області CA1 гіпокампу щурів контрольної групи базальна мембрана гемокапілярів мала чіткі контури. Мембрана

ядер мікрогліальної клітини та олігодендроцита ціла, не потовщена. Мієлінові волокна компактні, мають чіткий контур. Ознак набряку не встановлено.

Також, в області CA1 гіпокампа щурів контрольної групи нейропіль складався з переплетених нейронних та гліальних відростків, які між собою контактували та утворювали як симетричні, так і асиметричні синапси, мієлінові волокна не мали ознак ушкодження та набряку (*рис. 2*).

На *рисунках 3-5* представлені найбільш виразні зміни в області CA1 гіпокампа щурів експериментальної групи, які виникли через 1-у годину після впливу ВХ.

Ультроструктурний аналіз області CA1 гіпокампу експериментальних щурів вказує на те, що вплив повітряної ВХ тиском $30,1 \pm 2,9$ кПа здійснював травматичний ефект. Про це свідчили відсутність розриву мембран клітин з виходом цитоплазми та органел у позаклітинний простір та відсутність повного розриву судин з масивними крововиливами, а встановлені ушкодження не призводили до некрозу та носили більш функціональний характер.

На *рисунку 3* візуалізується ядро нейрона області CA1 гіпокампа зі збільшенням проникності його мембрани та розрідженням ядерного хроматину, суттєвий навколядерний набряк.

На електроннограмі області CA1 гіпокампа щура експериментальної групи (*рис. 4*) також чітко візуалізується периваскулярний набряк, потовщення та розшарування мембрани судини через її набряк. Вкрай цікавою знахідкою було визначення наявності кавітаційних бульбашок в просвіті судин області CA1 гіпокампа тварин експериментальної групи навіть через 1-у годину після впливу ВХ.

На ультроструктурному рівні також було встановлено вакуолізацію цитоплазми, що є ознакою внутрішньоклітинного набряку [18], а також позаклітинний набряк, збільшення проникності мембрани ядра астроцита, нерівномірний розподіл ядерного хроматину та суттєве розшарування мієліну нервових волокон в області CA1 гіпокампу експериментальних щурів (*рис. 5*).

Для підтвердження набряку та змін мієлінових волокон, що візуалізуються розраховували відносну площу електронно-прозорих ділянок гіпокампу, коефіцієнти сферичності аксональних та дендритних профілів (*табл. 1*).

Відносна площа електронно-прозорих ділянок пірамідного шару гіпокампу була більшою на 47% ($p < 0,01$) у щурів експериментальної групи порівняно з показником контрольної групи, що свідчить про зменшення щільності цитоплазматичних структур внаслідок набряку. Водночас, коефіцієнт сферичності аксональних профілів був менше на 11% ($p < 0,05$) і коефіцієнт сферичності дендритних профілів був менше на 33% ($p < 0,01$) у експериментальних тварин

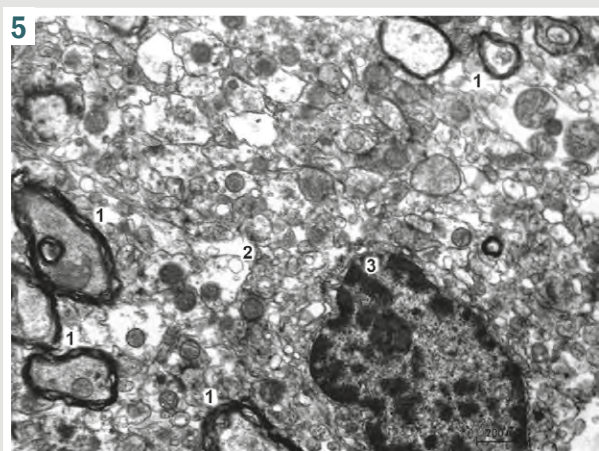
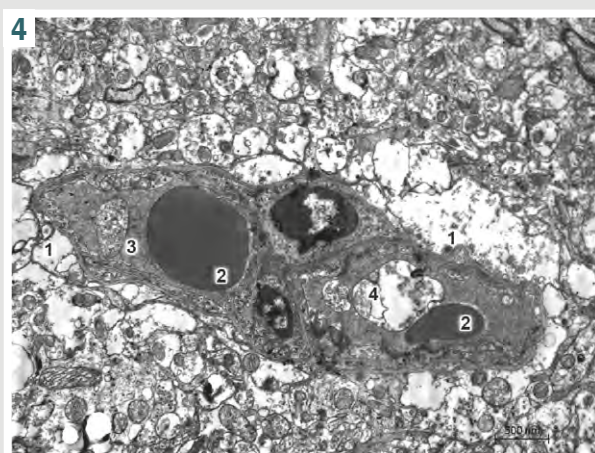
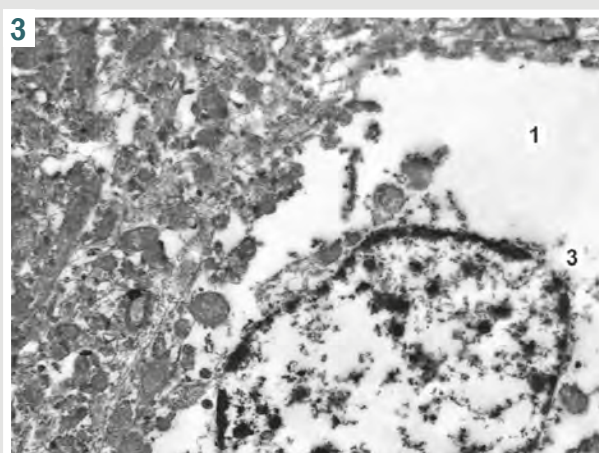
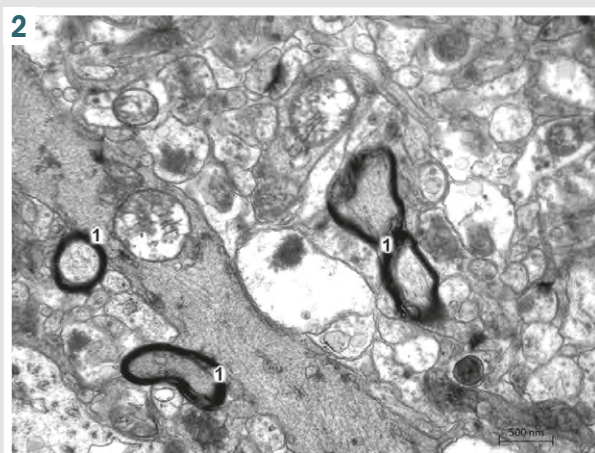
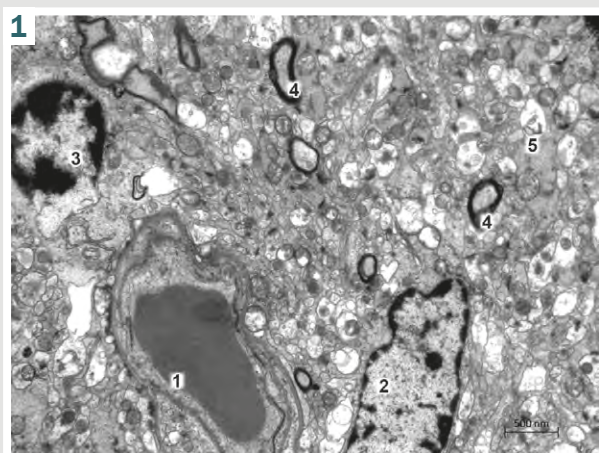


Рис. 1. Область CA1 гіпокампу щура контрольної групи. Електронна мікрофотографія, scale bar = 500 nm, збільшення $\times 20000$. 1 – гемокапіляр, 2 – ядро мікрогліальної клітини, 3 – ядро олігодендроцита, 4 – скупчення мікрофіламентів, 5 – мієлінові волокна.

Рис. 2. Мієлінові волокна в області CA1 гіпокампу щура контрольної групи. Електронна мікрофотографія, scale bar = 500 nm, збільшення $\times 20000$. 1 – мієлінові волокна.

Рис. 3. Область CA1 гіпокампу щура експериментальної групи. Електронна мікрофотографія, scale bar = 200 nm, збільшення $\times 10000$. 1 – набряк, 2 – ядро нейрона, 3 – зони збільшення проникності мембрани ядра нейрона.

Рис. 4. Судина гіпокампу щура експериментальної групи. Електронна мікрофотографія, scale bar = 500 nm, збільшення $\times 20000$. 1 – периваскулярний набряк, 2 – еритроцити, 3 – ендотеліоцит, 4 – кавітаційна бульбашка.

Рис. 5. Мієлінові волокна в області CA1 гіпокампу щура експериментальної групи. Електронна мікрофотографія, scale bar = 200 nm, збільшення $\times 10000$. 1 – розшарування мієлінових волокон, 2 – вакуолізація цитоплазми, 3 – ядро астроцита.

проти значень контрольних щурів. Такі зміни вказують на деформацію та набряк аксонів і дендритів, а також їх механічне ушкодження внаслідок впливу вибухової хвилі.

Обговорення

Відомими на сьогодні наслідками ВІТГМ є когнітивні порушення, що пов'язують з ушкодженням гіпокампа – структурою головного мозку, яка є провідною у регуляції процесів поведінки та пам'яті [2]. Хоча існує

багато морфологічних досліджень гіпокампа після впливу ВХ, первинні ультраструктурні зміни достеменно не встановлені.

Враховуючи дані вивчення ЧМТ, встановлені у представленому дослідженні збільшення проникності мембрани ядра нейронів області CA1 гіпокампа з розрідженням ядерного хроматину, які стали первинним наслідком травматичного впливу ВХ, вказують на порушення нейронального гомеостазу, що призводить до активації нейрозапалення та зменшення нейропластичності і синаптогенезу [19].

Встановлені ультраструктурні ознаки клітинного набряку в області CA1 гіпокампа експериментальних щурів також вказують на порушення нейронального гомеостазу. Експериментальні дослідження свідчать про те, що головною ланкою патогенезу набухання нейронів відразу після впливу травматичного фактору є порушення функції йонних насосів мембрани з наступним надходженням йонів Na^+ та води й, як наслідок, зміною функціональної активності нейронів [20].

Також, в механізмі розвитку травматичних набряку та запалення клітин та їх органел області CA1 гіпокампа важливим є й порушення судин гемато-енцефалічного бар'єру. Такий висновок узгоджується із сучасними дослідженнями, які вказують на те, що порушення ГЕБ є безпосереднім наслідком первинного впливу ВХ, яка ініціює порушення нервово-гуморальної регуляції судинного тону, що призводить до вазодилатації, а також збільшення проникності судин [21]. Такі зміни вторинно призводять до гіперперфузії, гіпоксії, метаболічних порушень, розвитку оксидативного стресу і надходження про- та запальних медіаторів до головного мозку [22].

Важливим стало виявлення в судинах кавітаційної бульбашки, що вказує на тривалість кавітаційного ефекту, тобто й на продовження первинного ушкодження. Адже відомо, що як фізичне явище, кавітація – це місцеве утворення з рідини в ділянках низького тиску парогазових бульбашок з наступним їх руйнуванням при потрапленні в ділянку з підвищеним тиском. Причому руйнація бульбашок викликає місцеві гідравлічні мікроудари надвисокої частоти та тиску. Такі різкі перепади тиску характерні для ВХ з початковим високим тиском та подальшим різким його зниженням, що призводить до кавітаційного ефекту як в системі шлуночків головного мозку, так і поза ними, зокрема в кровоносних судинах [23]. Зміна черепа під дією ВХ також сприяє утворенню кавітаційних бульбашок внаслідок зміни внутрішньочерепного тиску [24]. Незалежно від причин запуску кавітації, бульбашки, що утворилися, розриваються, збільшують тиск рідини, що призводить до гідроудару. Це, своєю чергою, призводить до ушкодження і розриву тканин, синапсів та клітин головного мозку, що обумовлює унікальну і специфічну морфологічну картину, характерну для ВІТГМ [25].

Одночасно із зазначеними змінами, через 1-у годину після впливу ВХ, в області CA1 гіпокампа травмованих щурів виявили й пошкодження мієліну нервових волокон у вигляді його розшарування та деформації аксонів і дендритів, що також стало ознакою первинних змін ВІТГМ. Це не тільки призводить до гострих функціональних порушень, а й має несприятливий прогноз. Як зазначено у дослідженні [26], первинне травматичне ушкодження мієліну запускає вторинне порушення процесів ремієлінізації, функції аксонів та клітин мозку, що призводить до прогресування погіршення когнітивних функцій.

Таким чином, встановлені первинні ультраструктурні зміни внаслідок впливу ВХ безпосередньо сприяють запуску вторинних метаболічних змін, розвитку оксидативного стресу, а також порушення ГЕБ, зокрема в області CA1 гіпокампа щурів вже через 1-у

годину після впливу ВХ. Ці процеси можуть спричиняти порушення синаптичної передачі, зміни метаболізму нейронів та розвитку нейрозапалення, що призводить до функціональних розладів.

Висновки

1. Ультраструктурний аналіз області CA1 гіпокампу щурів через 1-у годину після однократного впливу повітряної вибухової хвилі тиском $30,1 \pm 2,9$ кПа показав наявність набухання нейронів і збільшення проникності мембрани ядра та його набряку, розшарування та деформацію мієлінових волокон, що підтверджується зменшенням коефіцієнтів сферичності аксональних на 11 % ($p < 0,05$) та дендритних 33 % ($p < 0,01$) профілів області CA1 гіпокампу експериментальних щурів у порівнянні з показниками контрольних тварин.

2. Встановлено ознаки первинного ушкодження внаслідок впливу вибухової хвилі з боку гемато-енцефалічного бар'єру у вигляді периваскулярного набряку, потовщення та розшарування мембрани судин через її набряк, на що вказує й збільшення відносної площі електронно-прозорих ділянок на 47 % ($p < 0,01$) пірамідного шару області CA1 гіпокампу експериментальних щурів порівняно з контрольними тваринами.

3. Наявність кавітаційної бульбашки у судині області CA1 гіпокампа через 1-у годину після впливу вибухової хвилі вказує на тривалість первинного ушкодження через її здатність здійснювати гідравлічні удари.

Перспективи подальших досліджень. Подальше дослідження у різні етапи посттравматичного періоду дозволить виявити вторинні зміни у головному мозку після впливу вибухової хвилі на ультраструктурному рівні.

Фінансування

Робота виконана в рамках планової ініціативної науково-дослідної теми кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету «Патогенез пошкодження центральної нервової системи та внутрішніх органів після впливу екстремальних станів», № державної реєстрації 0124U005073 (2025-2028 рр).

Подяки

Дякуємо Бондаренко Ніні Сергіївні, доценту кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної анатомії Дніпровський державний медичний університет, за допомогу у проведенні електронно-мікроскопічного дослідження.

Конфлікт інтересів:

відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interests to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.10.2025

Після доопрацювання / Revised: 26.11.2025

Схвалено до друку / Accepted: 03.12.2025

Відомості про авторів:

Козлова Ю. В., д-р мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної анатомії, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна
ORCID ID: 0000-0002-1364-1910

Козлов С. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної анатомії, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна
ORCID ID: 0000-0002-7619-4302

Information about the authors:

Kozlova Yu. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Kozlov S. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.



Юлія Козлова (Yuliia Kozlova)
kozlova_yuv@ukr.net

References

- Zhang L, Yang Q, Yuan R, Li M, Lv M, Zhang L, et al. Single-nucleus transcriptomic mapping of blast-induced traumatic brain injury in mice hippocampus. *Sci Data*. 2023;10(1):638. doi: [10.1038/s41597-023-02552-x](https://doi.org/10.1038/s41597-023-02552-x)
- Evans LP, Roghair AM, Gilkes NJ, Bassuk AG. Visual Outcomes in Experimental Rodent Models of Blast-Mediated Traumatic Brain Injury. *Front Mol Neurosci*. 2021;14:659576. doi: [10.3389/fnmol.2021.659576](https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.659576)
- Chen S, Siedhoff HR, Zhang H, Liu P, Balderrama A, Li R, et al. Low-intensity blast induces acute glutamatergic hyperexcitability in mouse hippocampus leading to long-term learning deficits and altered expression of proteins involved in synaptic plasticity and serine protease inhibitors. *Neurobiol Dis*. 2022;165:105634. doi: [10.1016/j.nbd.2022.105634](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105634)
- Pierce ME, Hayes J, Huber BR, Jeromin A, Fortier CB, Fonda JR, et al. Plasma biomarkers associated with deployment trauma and its consequences in post-9/11 era veterans: initial findings from the TRACTS longitudinal cohort. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):80. doi: [10.1038/s41398-022-01853-w](https://doi.org/10.1038/s41398-022-01853-w)
- Cifu DX. Clinical research findings from the long-term impact of military-relevant brain injury consortium-Chronic Effects of Neurotrauma Consortium (LIMBIC-CENC) 2013-2021. *Brain Inj*. 2022;36(5):587-97. doi: [10.1080/02699052.2022.2033843](https://doi.org/10.1080/02699052.2022.2033843)
- Rutter B, Song H, DePalma RG, Hubler G, Cui J, Gu Z, et al. Shock Wave Physics as Related to Primary Non-Impact Blast-Induced Traumatic Brain Injury. *Mil Med*. 2021;186(Suppl 1):601-9. doi: [10.1093/milmed/usaa290](https://doi.org/10.1093/milmed/usaa290)
- Orr TJ, Lesha E, Kramer AH, Cecia A, Dugan JE, Schwartz B, et al. Traumatic Brain Injury: A Comprehensive Review of Biomechanics and Molecular Pathophysiology. *World Neurosurg*. 2024;185:74-88. doi: [10.1016/j.wneu.2024.01.084](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.01.084)
- Schmitt R, Qayum S, Pliss A, Kuzmin AN, Muthaiah VP, Kaliyappan K, et al. Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in Brain Microvascular Endothelial Cells Following Blast Traumatic Brain Injury. *Cell Mol Neurobiol*. 2023;43(7):3639-51. doi: [10.1007/s10571-023-01372-2](https://doi.org/10.1007/s10571-023-01372-2)
- Ma J, Wang J, Deng K, Gao Y, Xiao W, Hou J, et al. The Effect of MaxiK Channel on Regulating the Activation of NLRP3 Inflammasome in Rats of Blast-induced Traumatic Brain Injury. *Neuroscience*. 2022;482:132-42. doi: [10.1016/j.neuroscience.2021.12.019](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.12.019)
- Shi QX, Chen B, Nie C, Zhao ZP, Zhang JH, Si SY, et al. Improvement in cognitive dysfunction following blast induced traumatic brain injury by thymosin α 1 in rats: Involvement of inhibition of tau phosphorylation at the Thr205 epitope. *Brain Res*. 2020;1747:147038. doi: [10.1016/j.brainres.2020.147038](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147038)
- Guilhaume-Correa F, Pickrell AM, VandeVord PJ. The Imbalance of Astrocytic Mitochondrial Dynamics Following Blast-Induced Traumatic Brain Injury. *Biomedicines*. 2023;11(2):329. doi: [10.3390/biomedicines11020329](https://doi.org/10.3390/biomedicines11020329)
- Miranda EG, Nascimento VP, Waisberg DR, Sousa MW, Lima MF, Silva Ddos S, et al. Inhalation anesthesia equipment for rats with provision of simultaneous anesthetic and oxygen. *Acta Cir Bras*. 2011;26(2):140-3. doi: [10.1590/s0102-86502011000200012](https://doi.org/10.1590/s0102-86502011000200012)
- Kozlova YV, Abdul-Ogly LV, Kosharnyi AV, Kytova IV, Korzachenko MA, inventors. Prystrii dlia doslidzhennia dii na orhanizm udarnoi khvyli vybukhu [Device for studying the effect of an explosion shock wave on the body]. Ukrainian patent UA 146858. 2021 Mar 24. Available from: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1584578/>
- Kuo J, editor. *Electron microscopy: Methods and protocols*. 2nd ed. New York, NY: Humana Press; 2007. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-294-6>
- Belimenko MS, Kosharnyi VV, Abdul-Ogly LV, Kushnareva KA. [Ultrastructural changes in the myocardium in the action of general hypothermia]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2021;(1):197-201. Ukrainian. doi: [10.29254/2077-4214-2021-1-159-197-201](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-197-201)
- Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 2012;9(7):676-82. doi: [10.1038/nmeth.2019](https://doi.org/10.1038/nmeth.2019)
- NACLAR. National advisory committee for laboratory animal research, guidelines on the care and use of animals for scientific purposes. 2nd ed. Washington (DC): National Academies Press; 2022.
- Parisi F, Degl'Innocenti S, Aytaş Ç, Pirone A, Cantile C. Morphological and Immunohistochemical Changes in Progressive Postmortem Autolysis of the Murine Brain. *Animals (Basel)*. 2024;14(24):3676. doi: [10.3390/ani14243676](https://doi.org/10.3390/ani14243676)
- Packer JM, Bray CE, Beckman NB, Wangler LM, Davis AC, Goodman EJ, et al. Impaired cortical neuronal homeostasis and cognition after diffuse traumatic brain injury are dependent on microglia and type I interferon responses. *Glia*. 2024;72(2):300-21. doi: [10.1002/glia.24475](https://doi.org/10.1002/glia.24475)
- Nehring SM, Tadi P, Tenny S. Cerebral edema. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537272/>
- Kawoos U, Abutarboush R, Gu M, Chen Y, Statz JK, Goodrich SY, et al. Blast-induced temporal alterations in blood-brain barrier properties in a rodent model. *Sci Rep*. 2021;11(1):5906. doi: [10.1038/s41598-021-84730-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-84730-8)
- Whitehead B, Corbin D, Meadows E, Zhang N, Hollander JM, Karelin K, et al. Cerebral hypoperfusion exacerbates vascular dysfunction after traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2024;380:114907. doi: [10.1016/j.expneurol.2024.114907](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114907)
- Marsh JL, Bentli SA. Cerebrospinal Fluid Cavitation as a Mechanism of Blast-Induced Traumatic Brain Injury: A Review of Current Debates, Methods, and Findings. *Front Neurol*. 2021;12:626393. doi: [10.3389/fneur.2021.626393](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.626393)
- Yu X, Nguyen TT, Wu T, Ghajari M. Non-Lethal Blasts can Generate Cavitation in Cerebrospinal Fluid While Severe Helmeted Impacts Cannot: A Novel Mechanism for Blast Brain Injury. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:808113. doi: [10.3389/fbioe.2022.808113](https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.808113)
- Dougan CE, Song Z, Fu H, Crosby AJ, Cai S, Peyton SR. Cavitation induced fracture of intact brain tissue. *Biophys J*. 2022;121(14):2721-9. doi: [10.1016/j.bpj.2022.06.016](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2022.06.016)
- Mahoney SO, Chowdhury NF, Ngo V, Imms P, Irimia A. Mild Traumatic Brain Injury Results in Significant and Lasting Cortical Demyelination. *Front Neurol*. 2022;13:854396. doi: [10.3389/fneur.2022.854396](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.854396)

Морфологічні зміни пересадженого волосся при лікуванні рубцевої посттравматичної алопеції

О. А. Гиндич^{A,B,D,E,F}, І. М. Савицька^C

ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчення морфологічних змін у пересаджених волоссяних фолікулах для визначення ефективності методу FUE в умовах ішемізованих, рубцевих тканин.

Матеріали і методи. До групи дослідження входило 10 пацієнтів з рубцевою післятравматичною алопецією або відсутністю волосся внаслідок реконструктивних втручань. Лікування проводилось з використанням трансплантації волосся методом FUE (Follicular Unit Extraction) з DHI (Direct Hair Implantation). Вивчалися структурні особливості волоссяної сумки та волоссяної цибулини, ступінь васкуляризації пересадженого фолікулярного об'єднання (графта). Отримані результати порівнювались з даними при дослідженні здорових фолікулів.

Результати. При порівнянні на мікроскопічному рівні здорового та пересадженого волосся доведена збереженість графта та його приживлення в місці трансплантації, що свідчить про високий рівень адаптації фолікулів у змінених тканинах. При клінічній оцінці пацієнти відмітили відмінний (80 %) та добрий (20 %) результати. Ступінь приживлення становив в середньому 90 % від пересадженої кількості графтів. Таким чином, при дотриманні усіх правил техніки виконання пересадки волосся методом DHI ми не відзначали підвищеного ризику втрати волоссяних фолікулів через їх пошкодження.

Висновки. Трансплантація волосся після ексцизії може бути успішно використана для відновлення волоссяного покриву, для маскування розрізів на волосистій частині голови або для відновлення передньої лінії росту волосся. Пересадку волосся методом FUE з імплантацією DHI можна вважати найбільш безпечним та перспективним методом для збереження життєздатності волоссяних фолікулів, особливо в умовах ішемізованих рубцевих тканин.

Ключові слова:
рубцева алопеція,
пересадка волосся,
FUE, графт,
волоссяний фолікул.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 3(65).
С. 239-244

Morphological changes in transplanted hair in the treatment of cicatricial post-traumatic alopecia

O. A. Hyndych, I. M. Savytka

The aim is to study the morphological changes in transplanted hair follicles to determine the effectiveness of the FUE method under conditions of ischemic and scar tissue.

Materials and methods. The study included 10 patients diagnosed with cicatricial post-traumatic alopecia or alopecia resulting from reconstructive surgical procedures. All patients underwent hair transplantation using the follicular unit extraction (FUE) technique combined with direct hair implantation (DHI). The structural characteristics of the hair follicle and hair bulb, as well as the degree of vascularization of the transplanted follicular units (grafts), were examined. The obtained results were compared with data from healthy hair follicles, serving as controls.

Results. Microscopic examination revealed that the transplanted grafts maintained their structural integrity and demonstrated successful engraftment at the recipient sites, indicating a high level of follicular adaptation within the altered (ischemic or scarred) tissues. During clinical assessment, patients reported excellent (80 %) and good (20 %) results. The degree of engraftment was on average 90 % of the transplanted number of grafts. Thus, when all the rules of the DHI hair transplant technique were followed, we did not observe an increased risk of hair follicle loss due to their damage.

Conclusions. Hair transplantation after extraction can be successfully used to restore the hair cover, to mask incisions on the scalp or to restore the anterior hairline. FUE hair transplantation with DHI implantation can be considered the safest and most promising method for preserving the viability of hair follicles, especially in conditions of ischemic scar tissue.

Keywords:
alopecia cicatricial,
hair transplantation,
FUE, graft, hair
follicle.

Pathologia.
2025;22(3):239-244

Методика відновлення волоссяного покриву була запропонована у 1959 році (N. Orentreich) для лікування андрогенетичної алопеції, і відтоді метод став надзвичайно популярним [1,2]. На сьогодні галузь трансплантації волосся швидко розвивається, методика може стати ефективним способом відновлення росту волосся в зонах рубцевих алопецій, а також після реконструктивних операцій в області скальпу [2,3,4,5,6].

При реконструкції шкіри голови трансплантація фолікулярних одиниць може бути виконана на загеному рубці від опіку та навіть на клаптях та штучній дермі [3]. Таким чином, трансплантація волосся може значно покращити загальний вигляд після реконструктивних процедур.

Описано низку методів забору фолікулярних одиниць [7]. Найпоширенішим методом був забір смужки

потиличної частини шкіри голови (FUT) та первинне закриття дефекту [8]. Пізніші спроби мінімізувати захворюваність донорської ділянки призвели до покращення технології екстракції фолікулярних одиниць, за допомогою якої окремі фолікулярні одиниці забираються безпосередньо зі шкіри голови, уникаючи розрізу, зокрема метод FUE (Follicular Unit Extraction). Пересадка волосся методом FUE – мініхірургічна процедура, у ході якої група волоссяних фолікулів (графт) вилучається та переміщується з донорської зони до зони alopecії шляхом мікротрансплантації [8,9,10,11]. Однак, цей метод залежить від техніки, тому існує підвищений ризик втрати життєздатних волоссяних фолікулів через значні показники перерізів, про які повідомлялося авторами [3,5,6,7,8].

Аналіз джерел літератури, які з'явилися в останні десятиріччя та присвячені лікуванню саме рубцевих alopecій, показав, що успіх пересадки волосся в рубцеву тканину визначався авторами на основі виключно клінічних спостережень та задоволеності пацієнтів від отриманого результату [9,10,11,12]. Переконливих даних про патоморфологічні зміни в процесі приживлення, які відбувалися з волоссяним фолікулом в умовах рубцевої тканини, знайти не вдалось, хоча це має принципове значення для визначення ефективності методу FUE та прогнозу успішності лікування [13,14].

Мета роботи

Вивчення морфологічних змін у пересаджених волоссяних фолікулах для визначення ефективності методу FUE в умовах ішемізованих, рубцевих тканин.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснювали, дотримуючись принципів Гельсінської декларації (протокол № 06.06.2025 р. засідання комісії з медичної етики Національного наукового центру хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України від 6 червня 2025 року). Всі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь.

До групи дослідження увійшли 10 пацієнтів з рубцевою alopecією внаслідок травм та реконструктивних втручань, лікування проводилось з використанням трансплантації волосся методом FUE з DHI (Direct Hair Implantation).

Серед пацієнтів було 6 жінок та 4 чоловіки у віці 20-58 років. Етіологічними факторами alopecій в цій групі були: опіки (n = 4), травми (n = 2), закриття дефектів повношаровими шкірними трансплантатами (n = 4). Досліджувались морфологічні особливості пересаджених волоссяних графтів в зону alopecії через 1 рік після процедури (діаметр волоссяної цибулини, щільність судин гемоциркуляторного русла та площа адипоцитів) та порівнювалися з аналогічними показниками здорового волосся. Волоссяний графт – це невеликий фрагмент шкіри (0,6 – 1,2 мм) з волоссяними фолікулами (1 – 4 фолікули).

Пересадку волосся виконували під місцевим знеболенням розчином Кляйна. Як донорська зона в усіх випадках була використана потилична ділянка.

За один сеанс було пересаджено від 500 до 3200 фолікулярних об'єднань.

Після вилучення фолікули імплантувались безпосередньо в зону зрілих рубців або повношарових аутодермотрансплантатів через 1-2 роки після операції.

Імплантація графтів проводилась за методикою DHI з використанням ручки Choi для імплантації фолікулів у реципієнтну зону.

Через 1 рік після процедури кілька пересаджених графтів вилучались з зони пересадки та порівнювались з нативним волоссям пацієнта, вилученого зі здорової ділянки скальпу. В усіх випадках це була потилична ділянка.

Спочатку проводили суправітальне дослідження графтів з використанням 0,1 % розчину метиленового синього, яке дозволяло оцінити їхній прижиттєвий стан та взаємодію з навколишньою тканиною. Після цього матеріал фіксували у нейтральному забуференому 10 % розчині формальдегіду, ущільнювали у парафіні за загально прийнятою схемою та виготовляли зрізи товщиною 3 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Для гістологічних досліджень використовувався дослідницький оптичний мікроскоп Leica DM 500. Фотографування препаратів здійснювалось з використанням фотокамери Leica ICC50 HD. Морфометрична обробка даних проводилась за допомогою відеоаналізатора й комп'ютерної програми Paradise, розробленої науково-виробничою компанією «Єва». Порівняння між вимірами, здійсненими на препаратах здорового та пересадженого волосся, проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. P < 0,05 вважалось статистично значущим.

Результати

При забарвленні 0,1 % розчином метиленового синього здорового волосся у волоссяній сумці навколо відзначалися функціонуючі судини гомомікроциркуляторного русла. Волоссяний сосочок в деяких волосин був дещо згладжений (згладженість сосочка спостерігається у природно старіючого волосся). Епітеліальні клітини волоссяного фолікула містили гранули меланіну, візуально мали майже чорний колір (рис. 1).

У волоссяній сумці пересадженого волосся при забарвленні 0,1 % розчином метиленового синього від сосочка до верхньої частини лейки, тобто до шкірного покриву, щільність функціонально активних капілярів була дещо менша, ніж у сумці здорового. Волоссяний сосочок згладжувався, був менш виражений, ніж у здорового, колагенові волокна помірно набрякали, що свідчило про менш інтенсивне кровопостачання волоссяної цибулини. Клітини волоссяної цибулини також як в нормі містили гранули меланіну. Навколо волоссяної цибулини була помітна добре збережена волоссяна сумка типової будови, тобто без ознак рубцювання. Фіброцити та колагенові волокна, що її утворювали, були розташовані дещо ширшими прошарками ніж у здорового волосся. В нижній частині волосся навколо волоссяної сумки відзначалися збережені жирові клітини гіподерми типової будови (рис. 2).

Виміри площі адипоцитів, розташованих навколо

Таблиця 1. Порівняльні результати досліджень здорового та пересаженого волосся

Показник, одиниці вимірювання	Здорове волосся	Пересажене волосся
Щільність судин гемомікроциркуляторного русла, судин на 1 мм ²	20,7 ± 0,9*	18,5 ± 1,1
Діаметр волоссяної цибулини, ×10 ⁻⁶ м	141,70 ± 11,81*	130,02 ± 12,15
Площа адипоцитів, ×10 ⁻⁶ м ²	3646,85±144,88*	2984,04±164,35

*: $p < 0,05$ – вірогідність показників пересаженого волосся порівняно з показниками здорового.

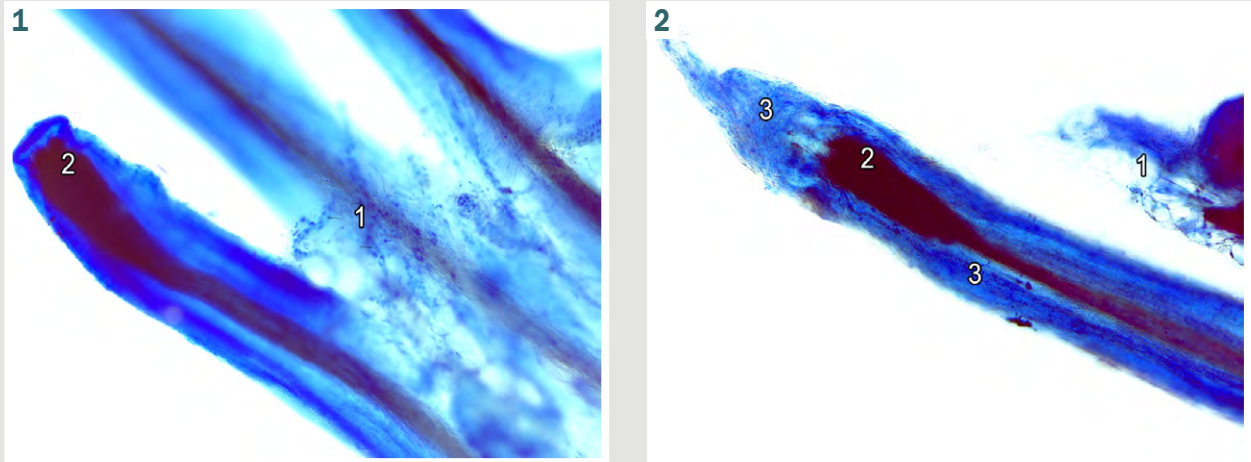


Рис. 1. Здорове волосся в зоні кореня. 1: кровоносні судини, 2: волоссяна цибулина. Суправітальний препарат. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення ×100.

Рис. 2. Пересажене волосся. 1: навколо волоссяної сумки адипоцити гіподерми типової будови, 2: волоссяна цибулина, 3: волоссяна сумка. Суправітальний препарат. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення ×100.

волоссяної цибулини, та діаметру волоссяних цибулин проводились на суправітальних препаратах, забарвлених 0,1 % розчином метиленового синього, через те, що тканини зазнавали значно меншого впливу, ніж після ущільнення у парафіні та виготовлення постійних препаратів.

При вимірах діаметру волоссяних цибулин була виявлена вірогідна відмінність тільки на суправітальних препаратах, виміри на постійних препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, значущої різниці між здоровим волоссям та пересадженим не виявили.

Морфометричні дослідження показали, що в зоні пересаженого волосся дещо зменшується площа адипоцитів (табл. 1). В гіподермі здорового волосся середня площа клітин дорівнювала $((3646,85 \pm 144,88) \times 10^{-6} \text{ м}^2)$ ($n = 10$), варіація становила 12,56 %. Середня площа адипоцитів в гіподермі пересаженого волосся складала $((2984,04 \pm 164,35) \times 10^{-6} \text{ м}^2)$ ($n = 10$), варіація становила 17,42 %, тобто відхилення між мінімальною площею та максимальною було більшим у випадку пересаженого волосся, а середня площа меншою. Не зважаючи на виявлені розбіжності, наведені дані свідчать, що площа жирових клітин залишалася в межах допуску, обумовленого для жирових клітин в обох випадках [15].

На гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, здорове волосся мало типову будову, клітини волоссяної цибулини без особливостей (рис. 3). Навколо волоссяної цибулини та волоссяного сосочка були помітні адипоцити гіподерми, волоссяний сосочок добре виражений, його капіляри повнокровні (рис. 4, 5). В досліджених зразках здорового волосся,

судинна щільність навколо волоссяної сумки на 1 мм² складала $20,7 \pm 0,9$ ($n = 10$), n – кількість вимірів.

У волоссяній сумці пересаженого волосся були помітні відкриті функціонально активні капіляри (рис. 6). Колагенові волокна волоссяної сумки мали помірний набряк, більш виражений в нижній частині навколо волоссяної цибулини, що пов'язано зі зниженням кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла цієї зони. Відзначалися помірні атрофічні зміни сальних залоз, що розташовувались навколо волосся та відкривалися у волоссяну ліжку, проте ці зміни суттєво не впливали на стан трансплантату (рис. 7). Дерма навколо графта була більш ущільнена порівняно з нативною, проте кількість кровоносних судин тут була значною, наближаючись майже до норми й складала $18,5 \pm 1,1$ судин на 1 мм² ($n = 10$), шари епітелію кореневої піхви та волоссяної ліжки мало чим відрізнялися від ліжки здорового волосся (рис. 8).

Обговорення

Таким чином, проведене дослідження показало, що пересажене волосся в нових умовах отримує достатню кількість поживних речовин для збереження повноцінного функціонування. Мікрооточення, що виникає в ділянці пересаженого волосся, дозволяє графтам зберігати свою життєдіяльність та навіть впливати на стан рубцевої тканини в зоні імплантації. В цій тканині у зоні розташування пересаджених графтів на час дослідження (через один рік після підсаджування) збільшувалась частка аморфної речовини, через що рубцева тканина ставала менш щільною, збільшува-

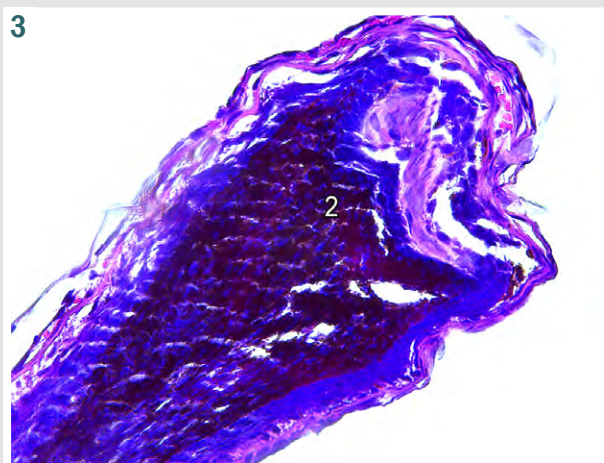


Рис. 3. Здорове волосся. 1: капіляри сосочка, 2: волоссяна цибулина. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 400$.

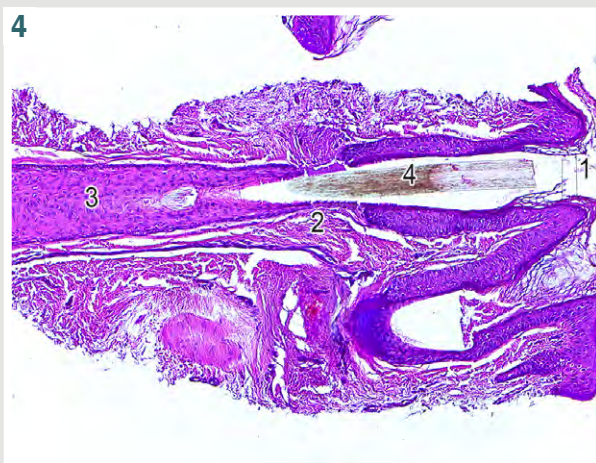


Рис. 4. Здорове волосся. 1: волоссяна цибулина та 2: середня частина зі стрижнем. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

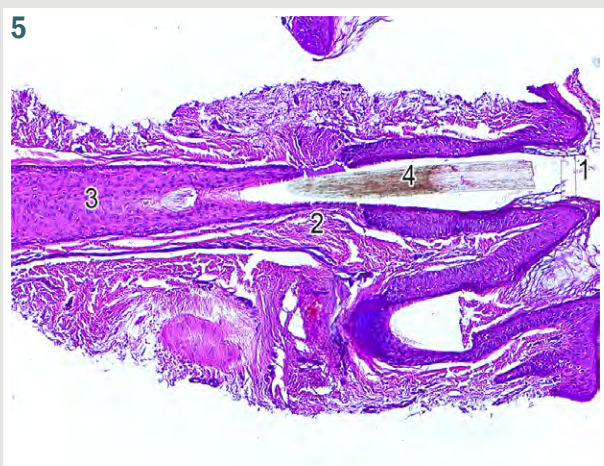


Рис. 5. Здорове волосся в зоні волоссяної лійки. 1: волоссяна лійка, 2: волоссяна сумка, 3: коренева піхва, 4: стрижень волосся. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

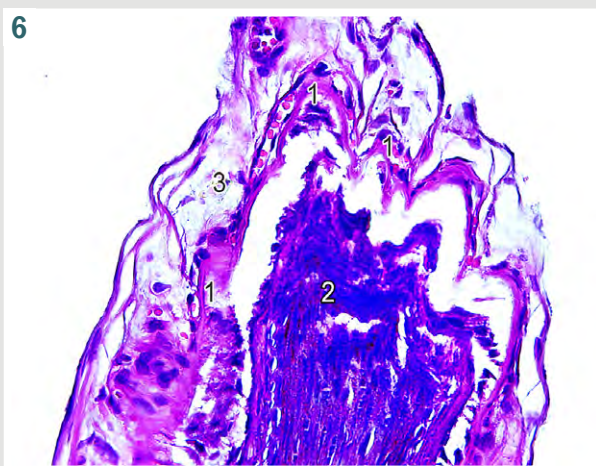


Рис. 6. Пересаджене волосся, з функціонально активними капілярами (1). 2: волоссяна цибулина, 3: ознаки набряку. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 400$.

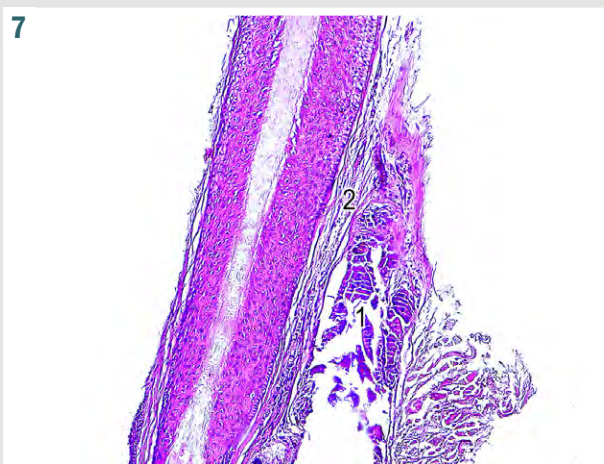


Рис. 7. Пересаджене волосся. Середня частина з атрофічно зміненою сальною залозою (1). Волоссяна сумка без ознак рубцювання (2). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

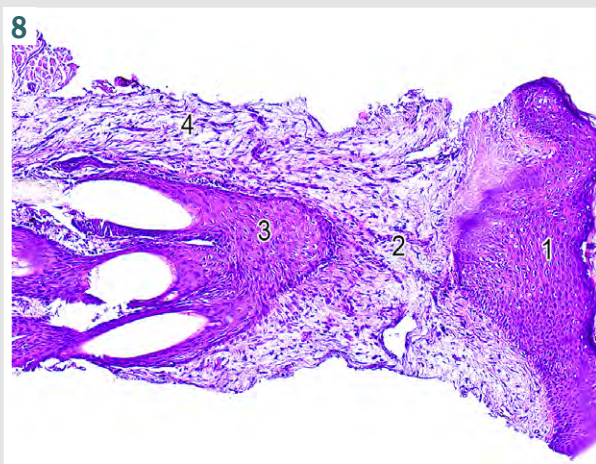


Рис. 8. Пересаджене волосся. Зона волоссяної лійки з потовщеним епідермісом (1), дещо ущільненою дермою (2) та судинами гомомікроциркуляторного русла (3), кореневою піхвою (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

лась щільність судин гемомікроциркуляторного русла (табл. 1).

Отже, доведена збереженість графтів та їх приживлення в місці трансплантації, що свідчить про високий рівень адаптації волоссяних фолікулів у змінених тканинах.

При клінічній оцінці результату, пацієнти відзначили його як відмінний (80 %) та добрий (20 %). Ступінь приживлення становив в середньому 90 % від пересаженої кількості графтів. Отримані дані навіть дещо перевершили наші очікування, оскільки в літературі описані дані відсотку приживлення 77,4 – 87,9 % [5, 12]. Вважаємо, що основною причиною таких результатів могло стати застосування іншого методу забору графтів, зокрема strip-методу (FUT), де ушкодження волоссяних фолікулів, на наш погляд більш ймовірне, оскільки при правильному виконанні з використанням найсучасніших технічних пристроїв, трансекція трансплантатів за допомогою FUE залишається менше 4 % [14]. Саме делікатний забір фолікулярних одиниць для забезпечення життєздатності трансплантатів є важливим.

Таким чином, при дотриманні усіх правил техніки виконання пересадки волосся методом DHI, ми не відзначали підвищеного ризику втрати волоссяних фолікулів через їх пошкодження, як констатували автори попередніх досліджень [3, 5, 6, 7, 8]. Життєздатність графтів була підтверджена нами на мікроскопічному рівні.

Висновки

1. Пересадку волосся методом FUE з імплантацією DHI можна вважати найбільш безпечним та перспективним методом для збереження життєздатності волоссяних фолікулів, особливо в умовах ішемізованих рубцевих тканин.

2. Досліджені морфологічні особливості пересаджених графтів та їх приживлення в місці трансплантації, свідчать про високий рівень адаптації волоссяних фолікулів у змінених тканинах.

3. Пересажене волосся, повноцінно приживляючись, позитивно впливає на стан рубцевої тканини зони імплантації, зменшуючи її щільність та збільшуючи кровопостачання.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати при порівнянні на мікроскопічному рівні здорового та пересаженого волосся у пацієнтів з вторинними рубцевими алопеціями дозволяють впевнено констатувати факт приживлення та адаптації фолікулів у змінених ішемізованих тканинах, що дозволить широко використовувати метод пересадки волосся в хірургічній практиці. Проте в даній роботі розглядалися лише посттравматичні (в тому числі післяопікові) та післяопераційні алопеції, спричинені пересадкою невазуляризованих шкірних трансплантатів. Спектр реконструктивних операцій скальпу значно ширший, тому питання покращення естетичних результатів після вільної пересадки складних комплексів тканин з віддалених ділянок тіла без волоссяного покриву є актуальним, а отже вимагає подальших досліджень в напрямку визначення термінів та особливостей

приживлення волоссяних фолікулів в умовах вільної мікрохірургічної пересадки клаптів.

Фінансування

Дослідження виконано без фінансової підтримки

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.06.2025

Після доопрацювання / Revised: 29.09.2025

Схвалено до друку / Accepted: 16.10.2025

Відомості про авторів:

Гиндич О. А., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу мікросудинної, пластичної та відновлювальної хірургії, ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-4606-1111

Савицька І. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної хірургії, ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-2749-7825

Information about the authors:

Hyndych O. A., MD, PhD, Research Fellow of the Department of Microvascular, Plastic and Reconstructive Surgery, SI "National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O. O. Shalimov to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Savitska I. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Experimental Surgery, SI "National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O. O. Shalimov to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Ольга Гиндич (Olha Hyndych)

olgahyndych@gmail.com

References

- Kerure AS, Deshmukh N, Agrawal S, Patwardhan NG. Follicular Unit Extraction [FUE] – One Procedure, Many Uses. Indian Dermatol Online J. 2021;12(3):381-8. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_522_20
- Memon R, Avram M. The pros and cons of follicular unit extraction (FUE) versus elliptical donor harvesting (FUT). J Cosmet Laser Ther. 2022;24(6-8):63-5. doi: 10.1080/14764172.2022.2088795
- Kumar AR, Ishii LE. Hair Transplantation for Scarring Alopecia. Facial Plast Surg Clin North Am. 2020;28(2):177-9. doi: 10.1016/j.fsc.2020.01.001
- Sand JP. Follicular Unit Transplantation. Facial Plast Surg Clin North Am. 2020;28(2):161-7. doi: 10.1016/j.fsc.2020.01.005
- Evin N, Guray Evin S. Camouflage of Postburn Scarring Alopecia Using Nanofat Grafting and Follicular Unit Hair Transplantation. Plast Reconstr Surg. 2024;154(1):207-15. doi: 10.1097/PRS.00000000000010759
- Dai JJ, Wang L, Qiu HY, Huang XY, Tian YX, Peng Q, et al. [Clinical effects of autologous follicular unit extraction transplantation in the treatment of small area secondary cicatricial alopecia after burns]. Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi. 2022;38(6):532-537. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20210224-00064
- Gupta AK, Love RP, Harris JA. Old Friend or New Ally: A Comparison of Follicular Unit Transplantation and Follicular Unit Excision Methods in Hair Transplantation. Dermatol Surg. 2020;46(8):1078-83. doi: 10.1097/DSS.0000000000002373
- Huang YL, Lee MC, Chang SL, Hu S, Chang CS, Lin YF, et al. Harvested vs estimated follicular units in hair transplantation. J Cosmet Dermatol. 2019;18(3):902-7. doi: 10.1111/jocd.12740
- Park JH, You SH, Kim NR. Nonshaven Follicular Unit Extraction: Personal Experience. Ann Plast Surg. 2019;82(3):262-8. doi: 10.1097/SAP.0000000000001679
- Akdag O, Evin N, Karamese M, Tosun Z. Camouflaging Cleft Lip Scar Using Follicular Unit Extraction Hair Transplantation Combined with Autologous Fat Grafting. Plast Reconstr Surg. 2018;141(1):148-51. doi: 10.1097/PRS.0000000000003956

11. Jiang W, Wang M, Wang B. Clinical outcomes and technical tips for eyebrow restoration using single-follicular-unit hair transplantation: A case series review. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(8):2057-60. doi: [10.1111/jocd.13242](https://doi.org/10.1111/jocd.13242)
12. Lizardi JJ, Treger D, Braud SC, Boghosian T, Abd RE, Jabori SK, et al. The Most Influential Publications Regarding Hair Transplantation: A Bibliometric Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2024;48(23):5189-99. doi: [10.1007/s00266-024-04049-3](https://doi.org/10.1007/s00266-024-04049-3)
13. Nuri T, Abe N, Sakamoto A, Tsushima A, Kasai Y, Narui Y, et al. Treatment of scarring alopecia from trauma and surgical procedures in young patients using follicular unit hair transplantation. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(3):721-3. doi: [10.1111/pde.14553](https://doi.org/10.1111/pde.14553)
14. Epstein GK, Epstein J, Nikolic J. Follicular Unit Excision: Current Practice and Future Developments. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2020;28(2):169-76. doi: [10.1016/j.fsc.2020.01.006](https://doi.org/10.1016/j.fsc.2020.01.006)
15. Mylytsya KM, Sorokina IV, Myroshnychenko MS, Pliten OM. [Morphological features of adipose tissue of epiploon and subcutaneous fat cellular tissue of people with normal body mass index]. *Pathologia.* 2015;(3):90-4. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2015.3.55612](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2015.3.55612)

Сучасні підходи до діагностики та лікування абсцесів печінки

В. Г. Яreshko^{1,D,F}, Ю. О. Міхеєв^{1,C}, В. В. Новак^{1,A,B}, Н. О. Яreshko^{1,E}, Я. С. М. Альбайук^{2,A,C}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Комунальне підприємство «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради», м. Дніпро, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – на підставі ультразвукової семіотики абсцесів печінки визначитися зі способом операції в залежності від власно розроблених стадій формування гнійного осередку.

Матеріали і методи. Дослідження проведено у 80 хворих з абсцесами печінки, оперованих за допомогою інтервенційної сонографії (ІС), лапароскопічних операцій (ЛО), лапаротомії, а також поєднаного використання ІС і ЛО. За власними напрацюваннями розроблені ультразвукові характеристики розвитку та формування абсцесів печінки з виділенням чотирьох стадій. У 40 (60 %) хворих, які склали основну групу, УЗД проводилось протягом всього запального процесу: від перших ознак локального запалення до стадії формування піогенної капсули. Саме сонографічні характеристики запального процесу стали основними чинниками у виборі способів лікування, термінів і об'ємів хірургічних втручань. При цьому, комп'ютерна томографія (КТ) проводилась на стадії діагностичного пошуку та диференціальної діагностики тільки у невеликій частини хворих – 27 (33,7 %). Провідним залишався метод ультразвукової діагностики та ІС, тобто «метод діагностує – метод оперує». У групу порівняння увійшли 32 (40 %) пацієнти, діагностично-лікувальна програма котрих будувалась на традиційних засадах. Всім хворим на етапах лікування проводилось мікробіологічне дослідження осередку запалення з деаскалаційною та цілеспрямованою антибактеріальною терапією.

Результати. Вибір методу оперативного лікування багато в чому залежав від стадії формування гнійного осередку, його локалізації, важкості стану хворого. У 90 % пацієнтів загальний стан оцінювався як середнього та важкого ступеня, у всіх хворих була фібрильна температура тіла, у 85 % – лихоманка і симптоми гнійної інтоксикації. В основній групі використовувався диференційований підхід до вибору способу операції на підставі розроблених сонографічних критеріїв стадійності формування абсцесу, а також технологічних можливостей кожного зі способів. Різниця морфологічного субстрату, гетерогенність рідинного компоненту, ступінь формування капсули, а також локалізація осередку дозволяли проводити вибір між хірургічними методиками. В основній групі переважали операції ІС – 37 (77,1 %), що значно перевищувало частоту цих операцій в групі порівняння ($\chi^2 = 9,39$; $p = 0,002$). Частота виконання ЛО в групі порівняння склала 53,1%, що вірогідно вище, ніж в основній групі – 14,6 % випадків. Поєднане використання ІС та ЛО нами було використані в лікуванні 4(8,3 %) хворих основної групи. Операція включала лапароскопію і пункцію абсцесу під контролем сонографа з подальшою роботою лапароскопічного інструменту та ультразвукового дисектора (проводився широкий доступ до порожнини абсцесу і зовнішнє його дренивання). Поєднання двох методик нівелюють недоліки кожної з них окремо, а загалом гарантують позитивний результат. Лапаротомні операції типу Клермонда та інші в основній групі хворих при лікуванні абсцесів не використовувались. В основній групі середній післяопераційний ліжко-день склав $21,3 \pm 1,2$ дб, що на 16,5 % ($p < 0,05$) менше аналогічного показника в групі порівняння – $25,5 \pm 1,6$ дб. За результатами лікування летальних випадків не було.

Висновки. Розроблені ультразвукові критерії чотирьох стадій формування абсцесів печінки дозволяють використовувати диференційований підхід вибору способу хірургічного лікування, що сприяє зниженню в 9 разів ($p < 0,05$) кількості повторних пункцій рідинних скупчень та зменшенню тривалості перебування пацієнта в стаціонарі на 16,5 %. При початкових перших двох стадіях формування абсцесів печінки доцільно застосування інтервенційної сонографії, як більш безпечного та малотравматичного методу, що дозволяє з високою чутливістю (91,3 %) діагностувати захворювання, провести диференціальну діагностику, раннє мікробіологічне дослідження осередку і вчасно перервати процеси прогресування запального процесу.

Ключові слова:
інтервенційна сонографія, абсцеси печінки, лапароскопічні операції.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 3(65).
С. 245-250

Modern approaches to the diagnosis and treatment of liver abscesses

V. H. Yaresko, Yu. O. Mikheiev, V. V. Novak, N. O. Yaresko, Y. S. M. Albaiuk

The aim. To determine the optimal surgical approach for liver abscesses based on ultrasound semiotics and self-developed staging of purulent center formation.

Materials and methods. The study was conducted in 80 patients with liver abscesses, operated on with the help of interventional sonography (IS), laparoscopic operations (LO), laparotomy, as well as the combined use of IS and LO. According to his own research, ultrasound characteristics of the development and formation of liver abscesses were developed, with the allocation of four stages. The informativeness of ultrasound was monitored from the first signs of a local inflammatory process to the stage of pyogenic capsule formation. Therefore, the main group consisted of patients who were operated on according to their own developed ultrasound characteristics – 48 (60 %), and the comparison group consisted of 32 (40 %) who were operated on according to generally accepted diagnostic signs. Computed tomography (CT) was performed at the stage of diagnostic

Keywords:
interventional ultrasonography, liver abscesses, laparoscopy.

Pathologia.
2025;22(3):245-250

search and differential diagnosis in a small part of patients – 27 (33.7 %). And the method of ultrasound diagnostics and IS remained the leading one, i.e. “the method diagnoses – the method operates”. This is confirmed by the fact that in both groups, 50 (62.5 %) operations were performed using IS at various stages of abscess formation.

Results. The choice of the method of surgical treatment largely depended on the stage of destruction of the abscess center and its localization, the severity of the patient's condition. It is important to note that almost all patients (100 %) had elevated body temperature, 85 % had fever and symptoms of purulent intoxication. In 90 % of patients, the general condition was assessed as moderate and severe. In the main group, a differentiated approach to the choice of the method of operation was used on the basis of the developed sonographic criteria for the stage of abscess formation, as well as the technological capabilities of each method. The morphological difference of the substrate, the heterogeneity of the liquid component, the degree of capsule formation, as well as the localization of the cell made it possible to choose between these methods. In the main group, there were significantly more IC operations – 37 (77.1 %), which significantly exceeded the frequency of operations in the comparison group ($\chi^2 = 9.39$; $p = 0.002$). The frequency of performing LO in the comparison group was 53.1%, which is probably higher than in the main group – 14.6 % of cases. We used the combined use of IS and LO in the treatment of 4 (8.3 %) patients of the main group. The operation consisted of a laparoscopy and its puncture under the control of a sonographer, followed by the operation of a laparoscopic instrument and an ultrasonic dissector (a wide access to the abscess cavity was performed with its external drainage). The methods eliminate the shortcomings of each of them separately, and generally guarantee a positive result. Laparotomy operations of the Clermont type and others in the main group of patients were not used in the treatment of abscesses. All patients at the stages of treatment underwent a microbiological study of the focus of inflammation with de-escalation and targeted antibacterial therapy. In the main group, the average postoperative bed-day was 21.3 ± 1.2 days, which is 16.5 % ($p < 0.05$) less than the similar indicator in the comparison group – 25.5 ± 1.6 days. According to the results of the treatment, there were no deaths.

Conclusions. The proposed ultrasound-based classification of liver abscess formation enables a differentiated approach to surgical treatment, leading to a 9-fold reduction ($p < 0.05$) in the number of repeated fluid drainage procedures and a 16.5 % reduction in hospital stay duration. In the early stages of abscess formation, interventional sonography is recommended as a safer and less invasive technique, offering high diagnostic sensitivity (91.3 %), facilitating differential diagnosis, enabling microbiological analysis, and effectively preventing disease progression.

На перший погляд, питання абсцесів печінки, як осередку локального гнійного процесу, є зрозумілими для хірургічного трактування. Сучасні методи діагностики і технології оперативного забезпечення дозволяють, в певній мірі, вважати проблему вирішеною [1,2]. За останні роки летальність та ускладнення при лікуванні абсцесів печінки зменшилися в рази [3]. Але це не зменшило актуальності проблеми у зв'язку з необхідністю отримувати гарантовані позитивні результати лікування та мінімальні післяопераційні ускладнення, збільшити відсоток ранньої діагностики і достовірно розширити питому вагу малоінвазивних операцій зі скороченням термінів лікування і реабілітаційного періоду [4]. В діагностично-лікувальному процесі важливо раціонально використовувати комп'ютерну томографію (КТ), а також розширити можливості ультразвукового дослідження, як методу діагностики, так і методу оперативного лікування, так званої інтервенційної сонографії (ІС). Свої показання та протипоказання мають і лапароскопічні операції (ЛО), а їх поєднане використання з ІС значно розширюють діапазон операцій в лікуванні абсцесів печінки, нівелюючи недоліки кожного з них окремо. Малоінвазивні технології особливо ефективні на ранніх стадіях захворювання [5,6]. Розроблена нами ультразвукова семіотика стадійності розвитку абсцесів печінки, виділення чотирьох стадій, дозволяє на перших двох, в більшості випадків обмежитись пункційними або пункційно-дренажними методами [7]. Крім того, УЗД дозволяє з високим відсотком чутливості моніторити етапи післяопераційного періоду, а при необхідності ліквідувати залишкові рідинні скупчення, як можливі ускладнення в післяопераційному періоді і, таким чином, значно скоротити число операцій з лапаротомного доступу.

Мета роботи

На підставі ультразвукової семіотики абсцесів печінки визначитися зі способом операції в залежності від власно розроблених стадій формування гнійного осередку.

Матеріали і методи дослідження

Результати дослідження базуються на лікуванні 80 (100 %) хворих з піогенними абсцесами печінки. Виключені з дослідження хворі з холангіогенними абсцесами при механічній жовтяниці різного генезу. Подібні критерії виключення дозволили опрацювати групу хворих, у яких не було необхідності використання як консервативних, так і оперативних методик, пов'язаних з жовчнокам'яною хворобою, онкологічною патологією та специфічною інфекцією.

На етапі діагностичного пошуку виключали такі об'ємні утворення печінки, як неускладнені дисентогенетичні кісти, паразитарні захворювання печінки, доброякісні і злоякісні пухлини, в тому числі метастатичного характеру та іншу об'ємну патологію печінки. Вік хворих склав ($48,4 \pm 4,7$) роки, терміни захворювання становили ($10,2 \pm 2,2$) доби. Пацієнти були розподілені на дві групи: основна група – 48 осіб (60 %), оперованих за власними розробленими ультразвуковими ознаками абсцесів, група порівняння – 32 хворих (40 %), які були оперовані за загальноприйнятими діагностичними ознаками (ретроспективний аналіз). Групи були співставні за віком та статтю.

Інформативність ультразвукового дослідження (УЗД) відстежувалась від перших ознак локального запального процесу до кінцевої стадії формування піогенної капсули абсцесу і склала 90 %. Відносно УЗД спрацював принцип «метод діагностує – метод

оперує». Основною ультразвуковою ознакою початку захворювання є візуалізація зони гіпоехогенності з нечіткими контурами і слабкою диференціацією від здорової паренхіми печінки, без рідинного компоненту (I стадія). Проявами II стадії є візуалізація гетерогенної структури, коли на тлі гіпоехогенного утворення появляються рідинні скупчення неправильної форми, інколи зливного характеру, без чітких кордонів з достатньо зоною гіпоехогенності навколишньої паренхіми. Коли в зоні деструкції проявляється рідинне утворення, частіше з неоднорідним компонентом, формується невиражена капсула (не більше 1,0 мм) – це специфічні ознаки формування абсцесу III стадії. При візуалізації гіперехогенної капсули 2,0 мм і більше, коли вона чітко диференціюється від навколишньої паренхіми печінки, а в порожнині простежуються гіперехогенні включення – це ознаки абсцесу IV стадії. При АП на III і IV стадії важливим являється локалізація осередку відносно сегментів печінки за для вибору способу оперативного лікування.

Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини проводилося з використанням апаратів Mindray M9, Toshiba Xario XG та секторальних і лінійних датчиків з частотою 3-3,5 МГц.

КТ проводилась виключно на стадії діагностичного пошуку та диференціальної діагностики у невеликій частині хворих 27 (33,8%). Комп'ютерна томографія проводилася з використанням апарату SOMATOM Emotion Siemens (Німеччина).

Методи статистичного аналізу отриманих даних.

Статистичне та математичне опрацювання даних виконували, застосувавши пакет прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартна похибка ($M \pm m$). Для показників, які мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведено як медіана, нижній і верхній квартилі – Me (Q25; Q75). Категоріальні дані представлені у вигляді абсолютної (n) та відносної частоти (%).

Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерії Стюдента (для нормального розподілу ознак), Манна-Уїтні (для розподілу ознак, що відрізняється від нормального). Вірогідність різниці для категоріальних змінних визначали за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона та точного критерію Фішера. Різницю показників вважали достовірною, якщо рівень значущості був вищим, ніж 95 % ($p = 0,05$).

Взаємозв'язки між отриманими даними оцінювали за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом. Значення коефіцієнта кореляції (r) оцінювалися за шкалою Чеддока.

Чутливість та специфічність діагностичних критеріїв розраховували за допомогою чотирипільної таблиці.

Результати

У всіх хворих була підвищена температура тіла, у 85 % з лихоманкою. У 90 % хворих загальний стан оцінювався як середнього та важкого ступеня. У 10 %

хворих загальний стан був вкрай важким (термін захворювання більше 2-х тижнів). У 60 хворих (76,0 %) абсцеси розміщувалися в правій долі печінки, у 17 (21,5 %) – в лівій долі, у 3 пацієнтів (2,5 %) – в обох долях печінки. Розташування по сегментах: SI – 4 (5,0 %); SII – 6 (7,5 %); SIII – 5 (8,3 %); SIV – 3 (2,5 %); SV – 15 (20,9 %); SVI – 13 (14,4 %); SVII – 20 (26,3 %); SVIII – 14 (15,1 %). Вибір методу оперативного лікування в групі порівняння залежав від загальної сонографічної оцінки стану паренхіми печінки, локалізації абсцесу та важкості стану хворого. В основній групі використовувався диференційований підхід до вибору методу з урахуванням розроблених сонографічних критеріїв стадійності АП, а також враховувались технологічні можливості кожного зі способів. Різниця в морфологічному субстраті, а саме гетерогенність рідинного компоненту, ступінь формування капсули, а також локалізація осередку дозволяли проводити вибір між цими методиками. Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини починали в положенні хворого на спині, а потім на лівому боці, що сприяє кращій візуалізації правої частки печінки, виводячи її з реберця. Інколи переводили хворого в напівсидяче положення з заведенням правої руки за голову. Використовувалось декілька варіантів сканування: сагітальне (інформація про розміри печінки), поперекове (інформація про нижню полу вену, печінкові вени) та інші.

Основними анатомічними орієнтирами печінки була сегментарна будова печінки за Куїно з анатомічними утвореннями: права і ліва ворітна вена, нижня пола вена, права, середня і ліва печінкові вени, жовчний міхур, кругла і серповидна зв'язки, права нирка, а також ворітна вена, її діаметр (норма 12 мм), наявність тромбу в її просвіті. Доплерівське обстеження використовували для диференціювання абсцесів печінки від аневризми судин і гематом печінки.

При обстеженні хворого звертали увагу на розміри і ехоструктуру печінки, стан паренхіми (цироз, портальна гіпертензія), об'ємних утворень, стан внутрішньої і поза печінкових жовчних протоків, наявність конcrementів в жовчному міхурі, стан підшлункової залози і парапанкреатичної клітковини. При підозрі на абсцес печінки, після ретельного аналізу скарг хворого, анамнезу, лабораторних показників на початкових стадіях при УЗД звертали увагу на підозрілі зони незначної чи помірної зниженої ехогенності, її неоднорідність та нечіткість контурів. Ці початкові локальні зміни паренхіми печінки при ультразвуковій семіотиці оцінили як I стадію формування.

Проявами II стадії АП є візуалізація ділянок гетерогенної структури, коли на тлі гіпоехогенного утворення появляються рідинні включення неправильної форми, інколи зливного характеру, без чітких кордонів, а іноді в вигляді розмежування на анехогенну частину і ехогенну з капсулоподібним утворенням (до 2,0 мм) на різних ділянках і достатньо широкою зоною гіпоехогенності навколишньої паренхіми.

При III стадії АП можна розглядати як рідинне утворення з нечіткими контурами, в окремих місцях підвищеної ехогенності, невираженою капсулою капсулою різної інтенсивності, ділянками до 3,0 мм.

Таблиця 1. Види операцій при АП залежно від стадії формування

Вид операції		Основна група, n = 48				Група порівняння, n = 32			
		Стадія формування АП				Стадія формування АП			
		I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
ІС	пункція	9*	0	0	0	0	0	0	0
		18,8 %							
пункція + дренування		0	3	19*	6	0	2	5	6
			6,3 %	39,6 %	12,5 %		6,3 %	15,6 %	18,9 %
ЛО		0	0	5*	2	0	0	12	5
				10,4 %	4,2 %			37,5 %	15,6 %
ІС + ЛО		0	0	1	3	0	0	0	0
				2,1 %	6,3 %				
Лапаротомія		0	0	0	0	0	0	0	2
									6,3 %

*: $p < 0,05$ – вірогідна різниця між даними основної групи та групи порівняння.



Рис. 1. Розподіл оперативних втручань з приводу АП по групах.

Абсцес в капсулі – IV стадія формування має загальновідому ехографічну картину: рідинне утворення з неоднорідним складом, дрібними гіперехогенними включеннями, чітко диференціюється від навколишньої паренхіми за рахунок гіперехогенної капсули, товщиною 5,0 см і більше.

До групи порівняння увійшли 32 хворих (40,0 %) з тією ж патологією, з аналогічним планом обстеження, але були оперовані за загально прийнятими діагностичними ознаками абсцесів печінки без урахування стадійності процесу на підставі ретроспективного аналізу історій хвороби, даних УЗД, КТ, рентгенологічних показників.

Провідну роль в лікуванні хворих обох груп відіграла ІС: на різних стадіях формування абсцесів було виконано 50 (62,5 %) операцій. Застосування даного методу, як більш безпечного та малотравматичного, доступного до задніх відділів печінки, дозволяло проводити динамічне спостереження за післяопераційним періодом.

Розподіл оперативних втручань з приводу АП по групах представлено на *рисунку 1*, з якого видно, що в основній групі значно переважали операції за допомогою ІС – 37 (77,1 %) випадків, що в 1,9 рази перевищувало частоту в групі порівняння ($\chi^2 = 9,39$; $p = 0,002$).

Покази до лапароскопічних операцій визначались перш за все анатомічною локалізацією, ступенем деструктивних змін паренхіми печінки згідно запропонованої класифікації. Найбільш адекватно методика працює при субкапсулярних абсцесах передніх відділів

печінки. Частота виконання ЛО в групі порівняння склала 53,1 %, що вірогідно вище, ніж в основній групі – 14,6 % випадків ($\chi^2 = 11,81$; $p = 0,0006$).

Перспективним в лікуванні АП є поєднане ІС та ЛО, що було нами використано в лікуванні 4 (8,3 %) хворих основної групи. Методики нівелюють недоліки кожного з них окремо, а загалом гарантують позитивний кінцевий результат лікування. Суть полягає в тому, що під час лапароскопії (коли абсцес знаходиться інтрапаренхіматозно) проводиться його пункція під контролем сонографа з евакуацією гною. Далі, орієнтуючись на хід пункційної голки, за допомогою лапароскопічного інструменту та ультразвукового дисектора проводиться висічення сформованої капсули, якомога ширше для адекватного зовнішнього дренування.

В групі порівняння одному хворому з фіброзними змінами капсули абсцесу виконана лапаротомія з резекцією лівої долі печінки і ще одному – лише зовнішнє дренування абсцесу з доступу за Клермондом. Подібних операцій в основній групі хворих не було.

Види операцій при АП залежно від стадії формування представлено в *таблиці 1*.

Згідно з наведеними даними в *таблиці 1*, при перших початкових двох стадіях абсцесів використовувалась виключно ІС – у 14 (17,5 %) хворих, 4 з яких встановлені зовнішні дренажі. В 9 (18,8 %) випадках основної групи достатньо було лише пункції з морфологічним і бактеріологічним дослідженням, тоді як в групі порівняння дана тактика не застосовувалася в жодному з випадків ($p = 0,05$ за критерієм Фішера). Для всіх хворих проведена маніпуляція була вчасною, поряд з проведеною цілеспрямованою антибактеріальною та загальною терапією, дозволила перервати процеси прогресування та, в кінцевій стадії, до остаточного одужання.

Слід зазначити, що при III стадії АП в основній групі також переважно проводили ІС (пункція + дренування) – 39,6 % випадків ($\chi^2 = 4,17$; $p = 0,041$), тоді як в групі порівняння переважали ЛО – 37,5 % випадків ($\chi^2 = 6,88$; $p = 0,009$).

Відносними недоліками ІС при III, а особливо IV стадії, є малі діаметри дренажів. В своїй роботі ми використовували катетери 8-18Fr по типу «свинячий хвіст», який може бути неадекватним вільному відтоку густого гною, а іноді і некротизованих тканин. Також звужували покази до ІС відсутність безпечної траєкторії проходження інструменту, важкі порушення системи гемокоагуляції.

Лапароскопічні операції, які були проведені у 7 (8,8 %) хворих, були обґрунтовані при субкапсулярних абсцесах і їх локалізації в передніх відділах печінки, доступних для вільного використання лапароскопічного інструменту. Крім того при IV стадії була необхідність в широкому висіченні товстостінної капсули ультразвуковим дисектором або апаратом Ligasure, а також необхідність зовнішнього дренування як мінімум двома трубками широкого діаметру, що було складним завданням для застосування ІС при цій стадії АП. Частина лапаротомічних операцій склала лише 6,3 % в групі порівняння. Всім хворим на етапах лікування проводилось мікробіологічне дослідження осередку запалення. За кількістю висіву переважала моноін-

фекція – до 88,6 %, мікробні асоціації – до 13,6 %. У 5,7-6,8 % виділялися MRSA штами стафілококів. Чутливість виділених культур у хворих основної групи та групи порівняння статистично не відрізнялися ($p = 0,05$). Більшість хворих з I-II стадіями мали чутливість до ципрофлоксацину та метронідазолу. У хворих з III і IV стадіями відразу до отримання результатів бактеріологічного аналізу карбопеніми, а при наявності сепсису у поєднанні з лінезолідом. Антибактеріальна терапія безумовно проводилася з дезинтоксикаційною терапією, яка включала в себе такі препарати як:

- 1) розчин глюкози або хлориду натрію, фізрозчин та інші сольові препарати застосовувалися при порушенні водно-сольового балансу;

- 2) колоїдні розчини використовуються при порушенні кровообігу;

- 3) діуретики допомагають попередити набряк;

- 4) розчини для парентерального харчування застосовувалися для забезпечення організму поживними речовинами.

За результатами лікування летальних випадків не було.

Повторні пункції виконані 6 (18,8 %) хворим з групи порівняння, коли після ЛО виникла потреба в використанні ІС для ліквідації залишкових порожнин, що проявлялися персистуючою інфекцією. Водночас в основній групі повторна пункція проведена у 1 (2,1 %) хворого, що в 9 раз нижче, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$ за критерієм Фішера).

В основній групі середній післяопераційний ліжко-день склав $(21,3 \pm 1,2)$ дб, що на 16,5 % ($p < 0,05$) менше аналогічного показника в групі порівняння – $(25,5 \pm 1,6)$ дб.

Обговорення

Безумовно, своєчасна діагностика АП має вирішальне значення, щодо кінцевого результату лікування. Найпершою клінічною ознакою патології є підвищення температури тіла до фібрильних значень, що потребує на початковій стадії захворювання діагностично-диференційного пошуку, призводить до різноманітних консультацій, особливо на тлі алергічних реакцій, хронічних супутніх захворювань, перенесених оперативних втручань. Стрімке погіршення загального стану пацієнта тільки ускладнює процес профільної госпіталізації хворого і адекватної хірургічної допомоги. На даному етапі вирішальним стає професійність і досвід лікаря УЗД в діагностиці об'ємних утворень печінки. При рутинному і поверхнево проведеному ультразвуковому дослідженні ризики неправильної діагностики можуть взагалі відтермінувати на невизначений час спеціалізовану допомогу. Діагностичні помилки спостерігаються особливо часто на початкових стадіях формування абсцесу, коли загальний важкий, а інколи і септичний стан, превалює над поки що незначними локальними змінами в зоні запалення, характерними для УЗД при абсцесі печінки. А між тим, УЗД на всіх етапах розвитку захворювання, може бути провідним як діагностичним, так і лікувальним засобом. Комп'ютерну томографію (КТ) не слід виключати з протоколу обстеження хворих при об'ємних утвореннях печінки,

але її роль важлива тільки на етапі діагностичного пошуку та диференційної діагностики. В подальшому, лікувально-діагностичні пункції, зовнішнє дренування, контроль течії післяопераційного періоду, ліквідація та повторні пункції рідинних скупчень повністю відповідають технологічним можливостям ІС. Тому, досліджені нами характерні ультразвукові ознаки стадій формування абсцесу печінки є важливими, бо аргументують застосування малоінвазивних хірургічних втручань як першочергових і провідних.

Найпоширенішим варіантом лікування першої лінії АП є інтервенційне лікування. АП можна дренувати або за допомогою аспірації голкою, або шляхом введення дренажного катетера під контролем УЗД або КТ. При черезшкірній аспірації голка 16-18 Ga вставляється в порожнину абсцесу, і вміст відсмоктується до повної евакуації. Подібним чином під час черезшкірного катетерного дренування катетер 8-14 F вставляється в вогнище ураження і залишається на місці. Потім він зливається самопливом, поки не спустошиться. Декілька досліджень виявили, що черезшкірне катетерне дренування є більш ефективним, ніж черезшкірна голкова аспірація, оскільки воно має вищі показники ефективного лікування.

Інтервенційне лікування має багато переваг, у тому числі є мінімально інвазивною процедурою, яка не потребує загальної анестезії. Воно також має менший ризик утворення спайок, контамінації та відносно нижчу вартість порівняно з хірургічним дренажем. Деякими авторами показано, що інтервенційне лікування не ефективне в 15–36 % випадків. Є кілька можливих причин такої неефективності. АП, який є мультилокулярним, може стати проблемою для дренування всіх відсіків. Крім того, АП, який містить в'язку рідину та некротичну тканину важко повністю дренувати через блокування катетера. Значним фактором ризику невдачі інтервенційного лікування є гіпоальбуміємія. Причина такого збільшення ризику дещо незрозуміла. Однак низький рівень альбуміну може свідчити про тяжкість основного сепсису. Незважаючи на мінімальну інвазивність, що ускладнюється крововиливом і жовчаними норіями.

Хірургічне втручання вважається початковим лікуванням розриву АП, перитоніту, анатомічно складного доступу та супутньої патології, що потребує хірургічного втручання. Початкове хірургічне лікування також може бути показане для більших абсцесів розміром $> 3\text{--}5$ см у діаметрі. Проте в літературі залишаються деякі суперечки щодо найкращого підходу до лікування великих абсцесів.

Аналіз джерел літератури показав, що з 2001 року кількість інтервенційних дренажних процедур зросла більш ніж удвічі, тоді як кількість хірургічних дренажних процедур зменшилася приблизно на 20 %. Вибір методу лікування значною мірою залежить від розміру та консистенції абсцесу. Одне дослідження за участю 48 пацієнтів із великими (> 3 см) одноочистими абсцесами, яким проводили інтервенційні дренажні процедури з одночасною антибіотикотерапією показало 83% успіху. Великі мультилокулярні АП, які лікували шляхом черезшкірного дренажу та антибіотиками, мали лише 33 % успіху, тоді як велика мультилокулярна група, яку лікували хірургічним дренажем, була успішною

на 100 %. Порівняння цих результатів із результатами подібних досліджень продемонструвало кращі клінічні результати при хірургічному дренажі для пацієнтів з більшими абсцесами. Однак Ferraioli et al. продемонстрували аналогічні показники успішності 95,4 % і 93,4 % для черезшкірного дренажу і хірургічного дренажу відповідно.

При виборі підходу до лікування важливо враховувати захворюваність і смертність цих процедур. У минулому хірургічний дренаж асоціювався з високим рівнем смертності, яка коливалася від 10 % до 47 %. Очікувано, що цей висновок правдивий, оскільки пацієнти, відібрані для хірургічного втручання, зазвичай мали абсцеси більших розмірів, важкий анатомічний доступ, численні супутні захворювання або інші ускладнюючі фактори. Порівнюючи модальності, багато досліджень не виявили суттєвої різниці в смертності при хірургічному дренажі. Однак Ferraioli et al. виявили, що група пацієнтів, яким проводили хірургічний дренаж мала значно вищу захворюваність (9,1 %) порівняно з групою, якій проводили черезшкірний дренаж. Навпаки, Tan et al. не виявили істотної різниці в захворюваності між цими двома групами. Цілком імовірно, що різниця в розмірі вибірки та відносному розподілі між групами лікування пояснила різні результати цих двох досліджень.

Окрім розміру та консистентності абсцесу, при виборі стратегії лікування слід враховувати тип абсцесу, при цьому необхідно дотримуватися певного алгоритму вибору лікування.

Висновки

1. При перших двох стадіях формування АП доцільно застосування ІС, як більш безпечного та малотравматичного методу, що дозволяє з високою чутливістю (91,3 %) провести диференціальний діагноз, а також мікробіологічне дослідження осередку та вчасно перервати процеси прогресування запального процесу.

2. Застосування диференційованого підходу у виборі тактики хірургічного лікування АП з урахуванням стадії формування осередку запалення сприяє зниженню в 9 разів ($p = 0,05$) кількості повторних пункцій рідинних скупчень та зменшенню тривалості перебування пацієнта в стаціонарі на 16,5 %.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати досліджень підтверджують значимість запропонованої ультразвукової семіотики абсцесів печінки, особливо стадійності їх розвитку з чіткими пріоритетами в сторону малоінвазивних технологій при їх лікуванні. Кожна з запропонованих технологій може використовуватись як самостійно, так поєднано між собою, що значно підвищує якість та позитивні результати лікування абсцесів печінки.

Етичне схвалення

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину та інших правових актах (протокол від 24.04.2025 року № 5).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 09.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 06.05.2025

Відомості про авторів:

Ярешко В. Г., д-р мед. наук, професор, професор каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8121-8383

Міхеєв Ю. О., д-р мед. наук, доцент, професор каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0305-1570

Новак В. В., аспірант, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2839-7989

Ярешко Н. О., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2405-2476

Альбайюк Я. С. М., лікар-хірург, КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» ДОР», м. Дніпро, Україна

ORCID ID: 0009-0001-4337-4630

Information about authors:

Yareshko V. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery 2, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mikheiev Yu. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Novak V. V., Graduate Student, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Yareshko N. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Albaliuk Y. S. M., MD, Surgeon, Municipal Enterprise "Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital" of Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine.



Владислав Новак (Vladyslav Novak)

novakvladyslav76@gmail.com

References

- Yareshko VG, Zhivitsa SG, Otashvili KN, Novak VV, Krivoruchko IV. [Liver abscesses ultrasonic semiotics and its significance for the surgery method choosing]. Modern medical technology. 2019;(2 Part 2):4-8. Ukrainian. doi: 10.34287/MMT.2(41).2019.16
- Shaprynskyi VO, Makarov VM, Kaminskyi OA, Suleimanova VG, Biloschitskyi VF. [Liver abscesses: examination and treatment approaches]. Clinical anatomy and operative surgery. 2021;18(2):6-12. Ukrainian. doi: 10.24061/1727-0847.18.2.2019.1
- Chen YH, Li YH, Lin YJ, Chen YP, Wang NK, Chao AN, et al. Prognostic Factors and Visual Outcomes of Pyogenic Liver Abscess-Related Endogenous Klebsiella pneumoniae Endophthalmitis: A 20-year retrospective review. Sci Rep. 2019;9(1):1071. doi: 10.1038/s41598-018-37643-y
- Polyatsko KH. [Acute bacterial liver abscesses: features of diagnosis and surgical treatment]. Shpytalna khirurgiia. 2015;(1):79-81. Ukrainian. doi: 10.11603/1681-2778.2015.1.4526
- Zhang J, Du Z, Bi J, Wu Z, Lv Y, Zhang X, et al. The impact of previous abdominal surgery on clinical characteristics and prognosis of pyogenic liver abscess: A 10-year retrospective study of 392 patients. Medicine (Baltimore). 2018;97(39):e12290. doi: 10.1097/MD.00000000000012290
- Boiko VV, Smachylo RM, Tyshchenko OM, Maloshtan OV, Mushenko YV. [Treatment of liver abscesses]. Ukrainyky zhurnal khirurgii. 2018;(2):10-5. Ukrainian. doi: 10.22141/1997-2938.2.37.2018.147841
- Ontanilla G, Herrera JM, Alcivar JM, Martín-Gutiérrez G, Márquez C, Márquez JL. Liver abscess due to Klebsiella pneumoniae and its relation to colon lesions. Rev Esp Enferm Dig. 2015;107(1):51-2. PMID: 25603336

Ехінококоз м'яких тканин стегна

О. А. Світлицька^{1,B,C,D}, О. В. Рябоконь^{2,D,E}, В. О. Туманський^{2,C,E,F},
В. В. Онищенко^{1,B,C}, Т. А. Кучугурна^{3,B,C}

¹Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна, ²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ³Медичний центр «Юнімед», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – проаналізувати клінічний випадок ехінококозу рідкісної локалізації – в м'яких тканинах стегна, враховуючи застосовану діагностичну тактику й індивідуалізований підхід до призначення протипаразитарного лікування.

Матеріали і методи. Проаналізовано медичну документацію пацієнтки С. віком 38 років, яка перебувала на стаціонарному лікуванні, надалі – під тривалим амбулаторним спостереженням з приводу ехінококозу (протягом 2022–2024 р.) в Навчально-науковому медичному центрі «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Результати. Наведено клінічне спостереження вкрай рідкісного варіанту локалізації кісти *Echinococcus granulosus* у підшкірній клітковині стегна. Завдяки комплексному підходу до діагностики ехінококозу, що передбачав застосування серологічного, патоморфологічного та різних методів візуалізації, стала можливою ідентифікація комбінованого ураження. Беручи до уваги множинну локалізацію ехінококових кіст, підхід до лікування хворої передбачав хірургічне видалення кісти з підшкірної клітковини правого стегна та тривале консервативне медикаментозне лікування альбендазолом, оскільки у правій легені виявлено ехінококову кісту малих розмірів. Після досягнення серонегативності та кальцифікації кісти в легені терапію альбендазолом припинено.

Висновки. Наведений клінічний приклад підтверджує необхідність комплексного діагностичного підходу до верифікації рідкісних і множинних локалізацій кіст *Echinococcus granulosus* та індивідуалізації лікування.

Ключові слова:

ехінококоз, паразитарна інвазія, діагностика, морфологія, лікування.

Патологія. 2025.

Т. 22, № 3(65).
С. 251-256

Echinococcosis of the soft tissues of the thigh

O. A. Svitlytska, O. V. Riabokon, V. O. Tumanskyi, V. V. Onyshchenko, T. A. Kuchuhurna

Aim: to analyse a clinical case of echinococcosis of rare localisation – in the soft tissues of the thigh, taking into account the diagnostic tactics used and an individualised approach to antiparasitic treatment.

Materials and methods. The medical records of patient S., 38 years old, who underwent hospital treatment and subsequent long-term outpatient observation for echinococcosis during 2022–2024 at the Medical Educational and Scientific Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University were analysed.

Results. The study demonstrates the clinical observation of an extremely rare variant of *Echinococcus granulosus* cyst localisation in the subcutaneous tissue of the thigh. An integrated approach to the diagnosis of echinococcosis using serological, pathomorphological, and various imaging methods made it possible to identify the presence of a combined lesion. Taking into account the multiple localisation of echinococcal cysts, the patient's treatment approach included surgical removal of the cyst from the subcutaneous tissue of the right thigh and long-term conservative drug treatment with albendazole, considering the small size of the echinococcal cyst in the right lung. Based on the results of seronegativity and calcification of the cyst in the lung, albendazole therapy was discontinued.

Conclusions. This clinical example confirms the need for a comprehensive diagnostic approach to the verification of rare and multiple locations of *Echinococcus granulosus* cysts and individualised treatment.

Keywords:

echinococcosis, parasitic invasion, diagnosis, morphology, treatment.

Pathologia.

2025;22(3):251-256

Ехінококоз, спричинений *Echinococcus granulosus*, є однією з найтяжчих зооантропонозних паразитарних інвазій, поширеність якої в різних країнах світу становить від 0 до 79 випадків на 100 тис. населення [1]. Ехінококоз – одна з паразитарних інвазій, якій Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) надає пріоритет у контролі [2]. Ехінококові кісти найчастіше локалізуються в печінці (65–70 %) і легенях (до 25 %) [3].

Нині посилюється актуальність проблеми ехінококозу, оскільки збільшується кількість випадків комбінованої локалізації ехінококових кіст, зокрема з

випадками рідкісних локалізацій. В останні роки в науковій літературі все частіше з'являються повідомлення про виявлення вкрай рідких локалізацій ехінококових кіст: у перикарді [4], м'язах верхньої кінцівки [5], м'яких тканинах молочної залози, стегна [6] тощо.

Це істотно ускладнює ранню діагностику, а отже має негативний вплив на результати лікування. Зі збільшенням розмірів кісти підвищується ризик розвитку тяжких ускладнень [7], як-от розриву гідатидної кісти, суперінфекції та новоутворення кіст у сусідніх і віддалених органах, а якщо утворюється

гідатидна кіста, ризик виникнення ускладнень сягає 40 % [8].

Наведені факти підтверджують необхідність накопичення клінічних даних щодо діагностики та індивідуалізації тактики лікування хворих на ехінокоз, особливо якщо виявлено множинні ураження, а хірургічне видалення всіх гідатидних кіст не можливе.

Мета роботи

Проаналізувати клінічний випадок ехінококозу рідкісної локалізації – в м'яких тканинах стегна, враховуючи застосовану діагностичну тактику й індивідуалізований підхід до призначення протипаразитарного лікування.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано медичну документацію пацієнтки С. віком 38 років, яка перебувала на стаціонарному лікуванні, надалі – під тривалим амбулаторним спостереженням з приводу ехінококозу (протягом 2022–2024 р.) в Навчально-науковому медичному центрі «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Наявність ехінококових кіст підтверджено методами візуалізації (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія) і позитивним результатом виявлення IgG до *Echinococcus granulosus*. Обстеження пацієнтки здійснили відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 434 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Паразитологія». Під час призначення протипаразитарної терапії та оцінювання її ефективності враховували стан активності ехінококових кіст за стандартизованою класифікацією ВООЗ, 2003 року [9] (табл. 1).

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету схвалила протокол дослідження (протокол від 15.05.2025 року № 6). Згідно з висновком, стаття відповідає всім вимогам морально-етичних норм, відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 року з поправками), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 року) та додаткових протоколів до неї, Конвенції про захист прав та достоїнства людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини, інших нормативних документів, а також чинного законодавства України.

Клінічний випадок

Пацієнтка С. віком 38 років звернулася до Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету 10.11.2022 р. зі скаргами на наявність пухлиноподібного утворення в м'яких тканинах на передній поверхні правого стегна, відчуття болю та свербіння в місці його локалізації. За даними анамнезу хвороби, це пухлиноподібне утворення правого стегна з'явилося і поступово збільшувалося за розміром протягом останніх 6 місяців.

Під час об'єктивного обстеження на передній по-

верхній правого стегна виявлено незначну припухлість без зміни кольору шкіри над нею. Пальпаторно на передній поверхні правого стегна в середній третині в м'яких тканинах виявлено округле утворення щільно-еластичної консистенції, безболісне та помірно рухоме.

Ультразвукове дослідження (УЗД) м'яких тканин правого стегна здійснили 14.11.2022 року. За результатами УЗД, у підшкірно-жировій клітковині верхньої третини передньої поверхні правого стегна на глибині 8 мм від поверхні шкіри виявлено утворення розмірами 8,9 × 4,7 мм з чіткими (ближче до рівних) контурами, зниженої ехогенності, неоднорідне (рідинне з включеннями, овальної форми), аваскулярне. Навколо визначено посилення ехогенності тканини. У результаті УЗД зроблено висновок про ймовірно паразитарну кісту (?) правого стегна (рис. 1).

У загальному та біохімічному аналізах крові відхилень не виявлено, зокрема звернули увагу на те, що еозінофілія не виявлена. Показники загального аналізу крові: еритроцити – $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 142 г/л, лейкоцити – $6,3 \times 10^9/л$, еозінофіли – 2 %, паличкоядерні – 5 %, сегментоядерні – 62 %, лімфоцити – 27 %, моноцити – 4 %, тромбоцити – $193 \times 10^9/л$, швидкість зсідання еритроцитів – 6 мм/год. Біохімічні показники крові: загальний білірубін – 14,0 ммоль/л, активність аланінамінотрансферази – 10 Од/л, аспартатамінотрансферази – 11 Од/л, гаммаглутамілтранспептидази – 12 Од/л, лужної фосфатази – 51 Од/л, тимолова проба – 0,5 од., креатинін крові – 78 мкмоль/л, протромбіновий індекс – 101 %, міжнародне нормалізоване співвідношення – 0,99, фібриноген – 4,8 г/л. Загальний аналіз сечі – без патологічних змін.

Беручи до уваги, що за даними УЗД припустили паразитарний генез виявленої кісти, пацієнтку обстежили щодо гельмінтозів. За результатами дослідження від 15.11.2022 року, в калі яйця гельмінтів не виявлено. За даними серологічного дослідження крові від 19.11.2022 року на антитіла до тканинних гельмінтів, встановлено наявність позитивних IgG до *Echinococcus granulosus* – 2,32 од. (референтне негативне значення – 0,0–0,9 од.).

Оскільки підтверджено ехінококову етіологію виявленої кісти (із вкрай нетиповою локалізацією), під час наступного дообстеження пацієнтки застосовано комплексний підхід до хворих на ехінокоз, що регламентований Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 434 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Паразитологія». Так, згідно з п. 1.13, цей комплекс включає збір епідеміологічного анамнезу, загальний аналіз крові з формулою, загальний аналіз сечі, рентгенографію органів грудної клітки, УЗД печінки, серологічні реакції крові.

Епідеміологічний анамнез: у пацієнтки не було домашніх тварин. Під час УЗД печінки та цифрового рентгенологічного дослідження органів грудної клітки, що здійснені 20.11.2022 року, патологічних змін не виявлено.

Враховуючи підтверджений за серологічними даними ехінококовий генез кісти м'яких тканин правого

Таблиця 1. Стандартизована класифікація гідатидних кіст (ВООЗ, 2003) [9]

Стадія	Характеристика кісти	Стан
СЕ 1	Унілокуляр, анехогенна кіста зі знаком подвійної лінії	Активна
СЕ 2	Багатосептована «розеткоподібна» кіста типу «сотовий рисунок»	Активна
СЕ 3a	Кіста з відшарованою оболонкою (знак водяної лілії)	Перехідна
СЕ 3b	Дочірні кісти в солідному матриксі	Перехідна
СЕ 4	Герогенна кіста, дочірніх пухирців немає	Неактивна
СЕ 5	Тверда матриця з кальцифікованою стінкою	Неактивна

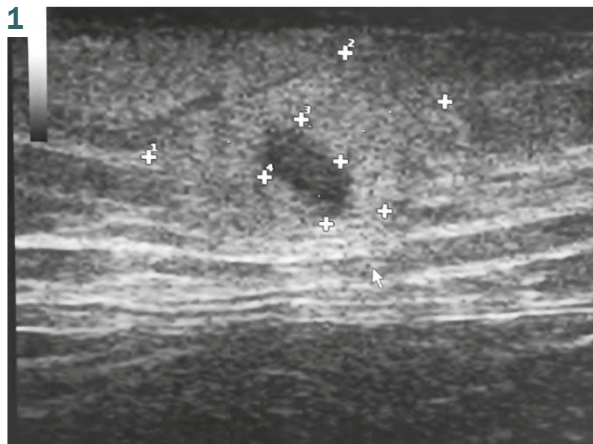


Рис. 1. Ультрасонографічна картина кісти стегна хворої С. віком 38 років.

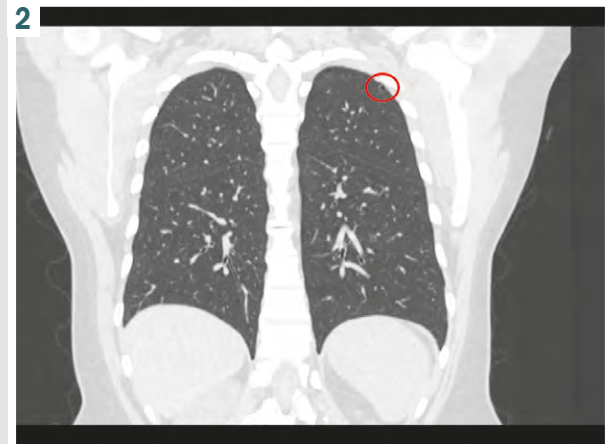


Рис. 2. Кіста лівої легені у хворої С. віком 38 років – за результатами КТ.

стегна, що є вкрай рідкісною локалізацією, а також те, що за даними УЗД та рентгенологічного дослідження не виявлено паразитарні кісти в печінці та легенях. 29.11.2022 року здійснено комп'ютерно-томографічний скринінг органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза. У результаті в S6 лівої легені виявлено кісту розмірами 4,8 × 8,0 мм. Цю маленького розміру кісту в легенях ідентифікували як активну ехінококову кісту легені СЕ 1 (рис. 2).

У багатопрофільному хірургічному відділенні Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в пацієнтки видалено ехінококову кісту м'яких тканин правого стегна (рис. 3).

У результаті патогістологічних досліджень у видаленій ділянці тканин із кістою виявлено кістозне, почасти багатокамерне утворення, що ідентифіковане як ехінококові гідатидні кісти. Кісти склалися з внутрішнього, середнього та зовнішнього шару. Внутрішній зародковий шар складався з вивідних капсул і фрагментів протосколексів (голівки дорослих паразитів), частина яких некротизована. Середній шар утворювала грануляційна тканина з фіброзом. У стінці кісти та в навколишній жировій тканині визначено гранульоматозне запалення з гігантськими багатоядерними клітинами за типом чужорідних тіл. У частині стінки визначено осередковий некроз із виразкуванням у просвіт кісти.

Патоморфологічний діагноз: патоморфологічна будова новоутворення відповідає ехінококовій кісті

(рис. 4). Беручи до уваги патоморфологічний висновок, кісту ідентифіковано як активну СЕ 2.

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Для запобігання рецидивам захворювання призначено курс антипаразитарного лікування альбендазолом. Враховуючи дуже маленькі розміри ехінококової кісти в легенях, ухвалено рішення щодо доцільності консервативного лікування альбендазолом у добовій дозі 800 мг (по 400 мг двічі на день) тривалістю в п'ять 28-денних курсів під контролем динаміки серологічних даних і результатів КТ органів грудної клітки.

Через 6 місяців антипаразитарного лікування альбендазолом призначено контрольний КТ-скринінг органів грудної та черевної порожнин. Згідно з результатами, в легенях кіста не візуалізувалася, на її місці визначено кальцинат діаметром 5 мм. За даними УЗД, у черевній порожнині та в м'яких тканинах правого стегна кісти не виявлені. Через 6 місяців лікування альбендазолом, за результатами серологічного контролю, рівень антитіл IgG до *Echinococcus granulosus* становив 0,71 од. (референтне негативне значення – 0,0–0,9 од.). Отже, зафіксовано серонегативність.

Під час контрольного рентгенологічного обстеження органів грудної клітки через 1 рік після завершення лікування ознак рецидиву ехінококозу не виявлено.

Отже, у наведеному клінічному прикладі захворювання в пацієнтки С. віком 38 років виявлено вкрай рідкісний варіант локалізації кісти *Echinococcus granulosus* у підшкірній клітковині стегна. Лише комплексний підхід до діагностики ехінококозу, що передбачав серологічне



Рис. 3. Ехінококова кістка правого стегна, видалена в пацієнтки С. віком 38 років.

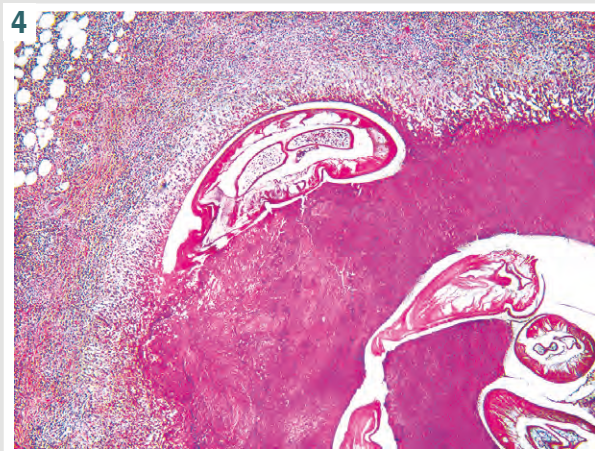


Рис. 4. Мікроструктура ехінококової кістки, видаленої у пацієнтки С. віком 38 років. Забарвлення гематоксилином і еозином, збільшення $\times 200$.

та патоморфологічне дослідження, різні методи візуалізації (зокрема КТ-скрінг) дав змогу ідентифікувати комбіноване ехінококове ураження. Коли видалення дуже маленької кістки лівої легені не було можливим, хірургічне видалення ехінококової кістки м'яких тканин правого стегна потребувало індивідуалізації протипаразитарного лікування, що передбачало безперервне тривале застосування альбендазолу. Ці заходи сприяли одужанню пацієнтки через 6 місяців, що підтверджено серонегативацією (за результатами дослідження специфічних антитіл) і кальцинація кістки легень (за даними КТ).

Обговорення

Ехінококоз, спричинений *Echinococcus granulosus*, – зооантропонозне паразитарне захворювання. Викликають ехінококоз личинкові стадії цього гельмінта. Людина є тупиковим господарем, заражається *per os* при потрапленні життєздатних яєць *Echinococcus granulosus* із зараженою їжею, водою або під час контакту з інфікованими собаками [10]. У тонкій кишці з яєць вивільняються онкосфери з шістьма гачками, які надалі проникають через стінку кишки та кров'ю транспортуються до різних органів і тканин.

Ехінококові кістки найчастіше локалізуються та розвиваються в печінці та легенях [7]. Рання стадія хвороби зазвичай безсимптомна, оскільки розвиток певної клінічної симптоматики залежить від розмірів кісти та її локалізації.

За відомостями наукової літератури, останнім часом збільшується кількість випадків із комбінованими та рідкісними локалізаціями ехінококових кіст. Так, є повідомлення про інтраторакальний позалегеновий ехінококоз із локалізацією паразитарних кіст у грудній стінці, перикарді, плевральній порожнині та діафрагмі [11]; про комбіноване ураження печінки та серця з інтраміокардіальною локалізацією ехінококової кістки [12]; про локалізацію ехінококових кіст в обох півкулях головного мозку в комбінації з паразитарними кістами в м'язах верхньої кінцівки [13].

У нашому клінічному спостереженні описано вкрай рідкісний варіант локалізації кістки *Echinococcus granulosus* у підшкірній клітковині стегна в поєднанні з виникненням кістки в легені, яку вдалося ідентифікувати лише за допомогою КТ органів грудної клітки. Кістозний ехінококоз стегна описаний лише в одному повідомленні [14], і, за даними авторів, це була єдина локалізація ехінококу, кісти іншої локалізації виключено у результаті застосування методів візуалізації.

Показано, що найскладнішими формами ехінококозу в діагностичному, тактичному, лікувальному та прогностичному аспектах є саме комбіновані ураження печінки, легень та інших органів, насамперед рідкісних локалізацій [3]. У клінічному випадку, який описали, лише завдяки комплексному підходу до діагностики ехінококозу із застосуванням серологічного, патоморфологічного досліджень і різних методів візуалізації з КТ-скрінгом стало можливим ідентифікувати комбіноване ураження.

Нині лікування хворих на ехінококоз, що спричинений *Echinococcus granulosus*, залишається проблемним, незважаючи на рекомендації ВООЗ, згідно з якими лікування альбендазолом у дозі 10–15 мг/кг на добу слід розпочинати за 4–30 днів до хірургічного видалення кісти та продовжувати терапію протягом 1–6 місяців [2, 15].

Основною проблемою залишається неефективність лікування ехінококозу. Наведені у фаховій літературі рекомендації щодо наступного лікування та ведення цих хворих залишаються суперечливими, оскільки доза альбендазолу та тривалість лікування залишаються невизначеними [8, 15].

Доведено, що тривале післяопераційне спостереження необхідне для якомога раннього виявлення новоутворених кіст і призначення відповідного лікування. Згідно з висновками С. S. Kosmidis et al. [8], Н. Wen et al. [1], спостереження має передбачати виявлення серологічними тестами персистенції специфічних антитіл до *Echinococcus granulosus* через 3, 6, 12 місяців після оперативного втручання. За необхідності спостереження продовжують навіть до 3

років – до досягнення серонегативації. У дослідженні C. S. Kosmidis et al. [8] показано: частота застосування методів візуалізації для післяопераційного спостереження залежить від розмірів і локалізації кісти; автори рекомендують здійснювати такі обстеження через 6 та 12 місяців, якщо визначено високий ризик рецидиву – щороку протягом 5 років.

Особливі труднощі під час лікування хворих на ехінокоз виникають, коли неможливо здійснити хірургічне втручання для видалення ехінокової кісти, що спричинено множинністю уражень або станом пацієнта [16, 17]. Саме в таких випадках постає питання щодо індивідуалізованого підходу до комплексного лікування.

Так, C. Buscemi et al. [16] опублікували клінічне спостереження пацієнта віком 64 роки з дисемінованим абдомінальним кістозним ехінокозом (печінка, селезінка, очеревина). Пацієнтові призначено консервативне лікування альбендазолом у дозі 400 мг двічі на день протягом 15 циклів (кожен цикл складався з трьох 28-денних курсів лікування з 14-денними інтервалами) протягом 10 років (загальна тривалість – 1260 днів). Під час оцінювання ефективності лікування шляхом застосування методів візуалізації задокументовано регресію кіст, але не всіх кіст перитонеальної локалізації, тому спостереження за пацієнтом продовжено [16].

В іншому дослідженні [17] також показано, що індивідуалізовану фармакотерапію використовують в особливих випадках ехінокозу, коли хірургічне втручання в повному обсязі виконати неможливо (пацієнти похилого віку, наявність тяжких коморбідних станів, відмова від хірургічного лікування, неоперабельні випадки).

У нашому клінічному спостереженні пацієнтці віком 38 років після хірургічного видалення ехінокової кісти м'яких тканин правого стегна, коли видалення дуже маленької кісти лівої легені не було можливим, призначено персоналізоване протипаразитарне лікування альбендазолом у добовій дозі 800 мг тривалістю в п'ять 28-денних курсів. Така схема лікування сприяла одужанню пацієнтки через 6 місяців, що підтверджено серонегативацією та кальцинацією кісти легень.

За узагальненими результатами, внаслідок консервативного лікування альбендазолом ехінокозових кіст CE 1, CE 3a розміром <5 см протягом 3–6 місяців одужали 28,5–58,0 % пацієнтів [18]. Зауважимо, що збільшення тривалості лікування не спричинило підвищення результативності консервативного лікування.

Висновки

1. У наведеному клінічному прикладі описано вкрай рідкісний варіант локалізації кісти *Echinococcus granulosus* у підшкірній клітковині стегна.
2. Комплексний підхід до діагностики, що передбачав застосування серологічного, патоморфологічного дослідження та різних методів візуалізації (як-от КТ-скринінг), дав змогу ідентифікувати комбіноване ехінокозове ураження.
3. Індивідуалізація протипаразитарного лікування, коли видалення дуже маленької кісти лівої легені не

було можливим, сприяла одужанню пацієнтки через 6 місяців, що підтверджено серонегативацією та кальцинацією кісти легені.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.06.2025

Після доопрацювання / Revised: 28.07.2025

Схвалено до друку / Accepted: 06.08.2025

Відомості про авторів:

Світлицька О. А., канд. мед. наук, зав. відділення мультимодальної патології, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4987-8458

Рябоконт О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

ORCID ID: 0000-0002-7394-4649

Туманський В. О., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; академік Інтернаціональної академії патології (США), член Європейського товариства патологів, член міжнародної Асоціації з патології, віце-президент Асоціації патологів України, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0001-8267-2350

Онисьченко В. В., зав. патологічної лабораторії, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-1668-0894

Кучугурна Т. А., лікар ультразвукової діагностики, Медичний центр «Юнімед», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-2055-174X

Information about the authors:

Svitlytska O. A., PhD, Head of Multimodal Pathology Department, Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Tumanskyi V. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honored Science and Technology Figure of Ukraine.

Onyshchenko V. V., Head of the Pathohistology Laboratory, Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kuchuhurna T. A., Doctor of Ultrasound Diagnostics, Medical Center "Unimed", Zaporizhzhia, Ukraine.



Оксана Світлицька (Oksana Svitlytska)
svitlytska.ok@gmail.com

References

1. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. Clin Microbiol Rev. 2019;32(2):e00075-18. doi: 10.1128/CMR.00075-18
2. Casulli A. New global targets for NTDs in the WHO roadmap 2021-2030. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(5):e0009373. doi: 10.1371/journal.pntd.0009373
3. Akimiyazova B, Kausova G, Yeshmuratov T, Toksanbayev D, Esetova G. Practice of Surgical Treatment for Patients with Combined Echinococcosis of Chest and Abdominal Organs. Tanaffos. 2021;20(2):140-9.

4. Caushi F, Hysa E, Skenduli I, Lisha L, Hatibi A, Bica L, et al. A rare and challenging case of intrapericardial hydatidosis. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18(1):336. doi: [10.1186/s13019-023-02455-3](https://doi.org/10.1186/s13019-023-02455-3)
5. Hassini L, Mhiri A, Aloui Y, Maitigue MB, Mtaoumi M, Bouattour K. Isolated Muscular Echinococcosis of the Hand and Forearm: A Case Report. *J Orthop Case Rep.* 2024;14(9):136-40. doi: [10.13107/jocr.2024.v14.i09.4756](https://doi.org/10.13107/jocr.2024.v14.i09.4756)
6. Samsami M, Qaderi S, Zebarjadi Bagherpour J, Lucero-Priso DE 3rd. A case report of primary isolated extrahepatic hydatid cyst of the soft tissues of the breast and thigh. *Int J Surg Case Rep.* 2021;79:475-8. doi: [10.1016/j.ijscr.2021.01.087](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.01.087)
7. Khan H, Casulli A, Harandi MF, Afzal MS, Saqib MA, Ahmed H. A Retrospective Cohort Study on Human Cystic Echinococcosis in Khyber Pakhtunkhwa Province (Pakistan) Based on 16 Years of Hospital Discharge Records. *Pathogens.* 2022;11(2):194. doi: [10.3390/pathogens11020194](https://doi.org/10.3390/pathogens11020194)
8. Kosmidis CS, Papadopoulos K, Mystakidou CM, Sevva C, Koulouris C, Varsamis N, et al. Giant Echinococcosis of the Liver with Suppuration: A Case Report and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(6):1070. doi: [10.3390/medicina59061070](https://doi.org/10.3390/medicina59061070)
9. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop.* 2003;85(2):253-61. doi: [10.1016/s0001-706x\(02\)00223-1](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(02)00223-1)
10. Tamarozzi F, Deplazes P, Casulli A. Reinventing the Wheel of Echinococcus granulosus sensu lato Transmission to Humans. *Trends Parasitol.* 2020;36(5):427-34. doi: [10.1016/j.pt.2020.02.004](https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.02.004)
11. Machboua A, Elhani FZ, Marouf R. Intra thoracic extra pulmonary hydatidosis: prognosis and outcomes of 8 operated patients. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18(1):24. doi: [10.1186/s13019-023-02115-6](https://doi.org/10.1186/s13019-023-02115-6)
12. Kelchev A, Kunev B, Partanova A, Genova K, Nikolov D. Cardiac echinococcosis, a multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of this rare entity: two case reports and literature review. *Folia Med (Plovdiv).* 2023;65(2):336-42. doi: [10.3897/foamed.65.e79066](https://doi.org/10.3897/foamed.65.e79066)
13. Şimşek S. Hydatid cyst in the teres major muscle and brain. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022;55:e03172022. doi: [10.1590/0037-8682-0317-2022](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0317-2022)
14. Kurz K, Schwabegger A, Schreieck S, Zelger B, Weiss G, Bellmann-Weiler R. Cystic echinococcosis in the thigh: a case report. *Infection.* 2019;47(2):323-9. doi: [10.1007/s15010-018-1255-9](https://doi.org/10.1007/s15010-018-1255-9)
15. Farooq SM, Liu W. Intrahepatic rupture of hepatic echinococcosis. *Radiol Infect Dis.* 2022;9(4):145-51. doi: [10.4103/riid.riid_46_22](https://doi.org/10.4103/riid.riid_46_22)
16. Buscemi C, Randazzo C, Buscemi P, Caldarella R, Lombardo M, Buscemi S. Very Prolonged Treatment with Albendazole of a Case of Disseminated Abdominal Cystic Echinococcosis. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8(9):449. doi: [10.3390/tropicalmed8090449](https://doi.org/10.3390/tropicalmed8090449)
17. Mihmanli M, Idiz UO, Kaya C, Demir U, Bostanci O, Omeroglu S, et al. Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *World J Hepatol.* 2016;8(28):1169-81. doi: [10.4254/wjh.v8.i28.1169](https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i28.1169)
18. Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A, Vutova K, Cretu CM, Virdone R, et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(9):e524. doi: [10.1371/journal.pntd.0000524](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000524)

Echocardiographic findings in complete interatrial electrical dissociation in a patient after radiofrequency ablation

V. V. Syvolap^{1,E,F}, A. O. Bohun^{2,A,B,C,D}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²Clinic "Uniclinic", Zaporizhzhia, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias which increase the risk of thromboembolism and stroke. Catheter radiofrequency ablation (RFA) is an effective rhythm control method in patients with AF; however, in rare cases, interatrial electrical dissociation may develop.

Aim. To describe a clinical case of complete interatrial electrical dissociation in a patient after radiofrequency ablation for AF, diagnosed during echocardiographic examination.

Materials and methods. A single clinical case of a patient examined and treated at the "Uniclinic" (Zaporizhzhia, Ukraine) is presented. Clinical examination, ECG, and extended echocardiography with speckle-tracking analysis of atrial and ventricular function were performed.

Results. In a 63-year-old patient, one and a half years after RFA, echocardiographic signs of complete interatrial electrical dissociation were detected: Doppler assessment of the mitral inflow revealed the absence of the late diastolic A-wave, and left atrial strain analysis showed the absence of the contractile phase, whereas at the tricuspid valve Doppler imaging demonstrated preserved E and A peaks. Right atrial strain analysis showed preserved reservoir, conduit, and contractile phases. These findings were interpreted as evidence of complete interatrial electrical dissociation.

Conclusions. Complete interatrial electrical dissociation is a rare complication after RFA. Extended echocardiography with speckle-tracking analysis enables diagnosis of this condition. The presence of this complication requires continuation of anticoagulant therapy even in the absence of AF recurrence on ECG.

Keywords:
atrial fibrillation,
radiofrequency
ablation, interatrial
electrical
dissociation,
echocardiography,
speckle-tracking.

Pathologia.
2025;22(3):257-262

Ехокардіографічні знахідки при повній міжпередсердній електричній дисоціації в пацієнта після радіочастотної абляції

В. В. Сиволап, А. О. Богун

Фібриляція передсердь (ФП) – одна з найпоширеніших аритмій, що підвищує ризик тромбоемболій та інсульту. Катетерна радіочастотна абляція (РЧА) є ефективним методом контролю ритму в пацієнтів із ФП, але в рідкісних випадках можливий розвиток міжпередсердної електричної дисоціації.

Мета роботи – описати клінічний випадок повної міжпередсердної електричної дисоціації в пацієнта після радіочастотної абляції з приводу ФП, що діагностована під час ехокардіографічного обстеження.

Матеріали і методи. Описано клінічний випадок пацієнта, який перебував на обстеженні та лікуванні у клініці «Uniclinic» (м. Запоріжжя). Здійснили клінічне обстеження, ехокардіографію, розширену ехокардіографію зі speckle-tracking аналізом передсердної та шлуночкової функцій.

Результати. У 63-річного пацієнта через півтора роки після РЧА виявлено ехокардіографічні ознаки повної міжпередсердної електричної дисоціації: за даними доплерографії мітрального притоку, не визначено пізньодіастолічної хвилі А, а аналіз деформації лівого передсердя показав відсутність контрактильної фази, хоча на тристулковому клапані, за даними доплерографії, визначено збереження піків Е та А, за результатами аналізу деформації правого передсердя, зберігалися три фізіологічні фази (резервуарна, кондуїтна та контрактильна), що визначили як прояв повної електричної міжпередсердної дисоціації.

Висновки. Повна міжпередсердна електрична дисоціація – рідкісне ускладнення після РЧА. Виконання розширеної ехокардіографії зі speckle-tracking аналізом дає змогу діагностувати цей стан. Якщо виявлено ускладнення, доцільно продовжити антикоагулянтну терапію навіть без рецидиву ФП, за даними ЕКГ.

Ключові слова:
фібриляція
передсердь,
радіочастотна
абляція,
міжпередсердна
електрична
дисоціація,
ехокардіографія,
speckle-tracking.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 3(65).
С. 257-262

Atrial fibrillation (AF) remains one of the most prevalent arrhythmias. It increases the risk of thromboembolic events and stroke, the latter of which is responsible for more than 7 million deaths annually worldwide [1]. In this context, recent years have seen more in-depth studies of atrial structure and function, acknowledging their critical role in global cardiac performance and their association with various cardiovascular conditions, particularly AF.

Catheter ablation for pulmonary vein isolation is a therapeutic approach for rhythm control in AF. The primary clinical advantages of ablation are the reduction of arrhythmia-related symptoms and the enhancement of quality of life. It is generally recommended as second-line therapy for patients with symptomatic paroxysmal or persistent AF, where pharmacological treatment has failed or is poorly tolerated [2].

The effectiveness of ablation procedures has steadily improved over recent years, with postoperative complication rates remaining low, typically below 3% according to various studies [3,4]. Interatrial dissociation is an extremely rare complication, most commonly described in isolated clinical case reports rather than in broader complication statistics. This underscores the necessity of raising awareness within the medical community to refine procedural techniques, ensure early detection, and optimize management strategies, including anticoagulant therapy. Limited English-language publications discuss such complications, and no cases have been described in local medical literature.

In this article, we present our clinical observation of complete interatrial dissociation diagnosed using advanced echocardiography and speckle-tracking analysis of both atrial and ventricular function.

Aim

To report a case of complete interatrial dissociation diagnosed using echocardiography – an extremely rare complication following catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation.

Materials and methods

We present a single clinical case of complete interatrial dissociation in a patient who was evaluated and treated at the “Unclinic” (Zaporizhzhia). The clinical evaluation included history-taking, electrocardiography (ECG), and echocardiographic assessment. Echocardiography was performed using a Siemens Acuson Redwood system (Germany) with M-mode, B-mode, Doppler imaging, tissue Doppler imaging, and speckle-tracking analysis in VVI mode, in accordance with the current clinical guidelines.

Results

A 63-year-old male with no significant comorbidities presented to the clinic for a routine transthoracic echocardiographic evaluation and reported no active complaints. His medical history was remarkable for a long-standing history of atrial fibrillation spanning approximately two decades. The patient had been under cardiologist supervision and underwent multiple pharmacological cardioversion

procedures using propafenone, sotalol, and amiodarone at different times.

Due to the ineffectiveness of medical treatment, he underwent radiofrequency ablation (RFA) in March 2024, which involved bi-directional isthmus block in both the right and left atria. One month after the procedure, arrhythmia recurred, and electrical cardioversion was performed, restoring normal sinus rhythm. Following this, the arrhythmia remained stable until June 2025 when tachycardia recurred, with a heart rate ranging between 96–150 beats per minute as recorded by 24-hour Holter monitoring. Despite sequential use of antiarrhythmic medications, including amiodarone, verapamil, and sotalol, tachycardia persisted.

In July 2025, the patient complained of worsening symptoms during 3 days including palpitations and a sensation of irregular heartbeats, prompting him to seek medical help at Unclinic. An ECG recorded atrial flutter with conduction rates of 1:1 and 2:1. The patient underwent electrical cardioversion (one shock, 150 J) while under sedation in the intensive care unit. Sinus rhythm was restored with a heart rate of 60–66 bpm. The patient's condition improved, and he was discharged on the following medications: sotalol 80 mg, empagliflozin 10 mg, apixaban 5 mg, and ramipril 2.5 mg.

In September 2025, the patient returned for scheduled echocardiography, with no active complaints and no episodes of arrhythmia since discharge. The average heart rate was 60–70 bpm. The echocardiographic findings showed normal left ventricular geometry, with a slight dilation of the cavity (end-diastolic volume by Simpson's method = 146 mL, indexed end-diastolic volume = 68 mL/m²). There were no regional wall motion abnormalities, and longitudinal systolic function was preserved, with no regional impairment as demonstrated by speckle-tracking analysis (EndoGLS = -23.8 %). Mild diastolic dysfunction was present, with no elevation in left ventricular end-diastolic pressure ($E/e' = 6.9$).

Echocardiographic signs of moderate aortic atherosclerosis were noted, without dilation of the ascending aorta, and mild degenerative aortic regurgitation. Mild mitral regurgitation was present, alongside slight left atrial dilation (LA volume index 35 mL/m²), and moderate tricuspid regurgitation. Mild right ventricular dilation was noted (basal RV diameter 4.5 cm), with preserved contractility as evidenced by TAPSE 19 mm and peak S' velocity at 14 cm/s (TDI). EndoGLS of the RV was -28 %. Mild regurgitation was observed at the pulmonary artery valve, with descending limb of the systolic flow curve. No signs of decompensated right heart failure were present, with the inferior vena cava remaining non-dilated and exhibiting adequate inspiratory collapse >50 %. These changes suggested a high likelihood of pulmonary hypertension, Grade I (mild), and the remodeling was considered a manifestation of atrial cardiomyopathy secondary to the patient's long-standing arrhythmia history.

Special attention was given to the Doppler flow patterns at the atrioventricular valves. At the level of the mitral valve, a prominent E-wave peak was observed, while the A-wave peak was absent. Instead, short peaks corresponding to the f-wave on the ECG were recorded (Fig. 1). A characteristic diastolic “fluttering” of the valve

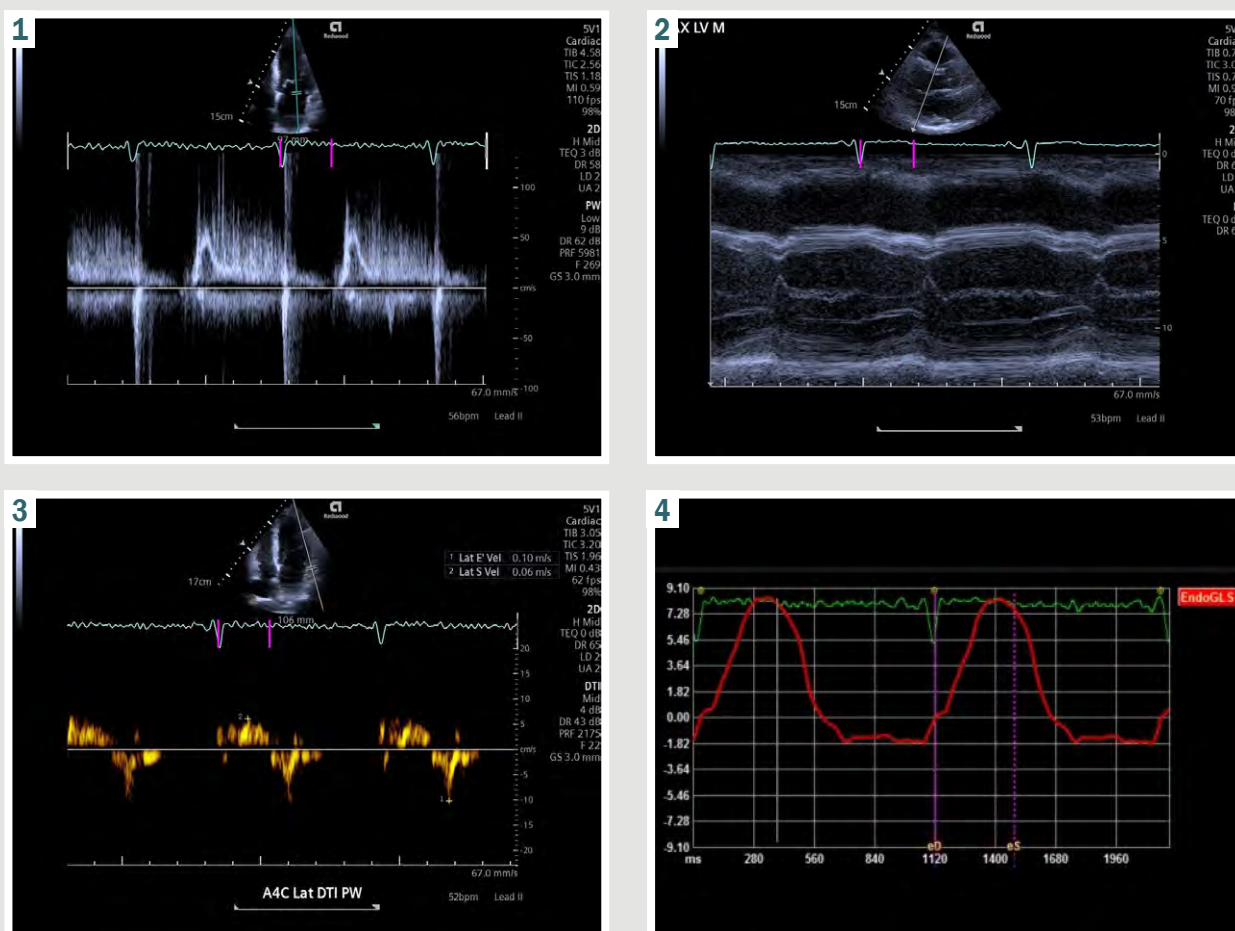


Fig. 1. Doppler flow imaging of the mitral valve. The E-wave peak is observed, and the A-wave peak is absent, with short peaks instead, corresponding to the f-wave on the ECG.

Fig. 2. M-mode imaging, parasternal position, long axis of the left ventricle, beam through the mitral valve leaflets. Diastolic “fluttering” of the mitral valve leaflets is observed.

Fig. 3. TDI imaging mode, sample volume at the lateral mitral valve annulus. S' and e' peaks are recorded, while the a' peak is absent.

Fig. 4. Speckle-tracking analysis of left atrial deformation. The reservoir phase is observed, with the absence of the contractile phase of left atrial contraction, corresponding to the lack of active late diastolic contraction of the left atrium.

leaflets, typical of atrial fibrillation, was observed (Fig. 2). When analyzing the tissue Doppler curve of the lateral mitral annulus, both S' and e' peaks were clearly recorded, while the a' peak was absent (Fig. 3). Upon analyzing the left atrial strain, a single peak of early diastolic deformation was recorded, corresponding to the reservoir strain value. This was followed by a conductive phase without contraction. The reservoir strain value was found to be reduced, measuring 7.7 % (Fig. 4).

At the tricuspid valve, Doppler interrogation demonstrated distinct E-wave (early diastolic filling) and A-wave (late diastolic filling corresponding to atrial systole) components (Fig. 5). On tissue Doppler imaging of the lateral tricuspid annulus, the S', e', and a' waves were clearly identified (Fig. 6). Analysis of right atrial strain curves revealed all three physiological phases – reservoir, conduit, and contractile – with a preserved reservoir strain value of 25 % (Fig. 7).

On the simultaneous ECG recording, both a P wave preceding each QRS complex and f waves were observed concurrently (Fig. 8).

These findings were interpreted as evidence of complete interatrial electrical dissociation, wherein the right atrium was controlled by rhythm of the sinus node, while the left atrium exhibited independent fibrillatory electrical activity.

Discussion

The phenomenon of interatrial block has been extensively described in the literature, primarily diagnosed by electrocardiography and recognized as a predictor of atrial tachyarrhythmias, including AF. Within the medical community, this condition is commonly referred to as Bayés syndrome [5,6].

However, complete interatrial dissociation is often excluded from standard classifications of interatrial block and is defined as a condition in which the right and left atria exhibit independent electrical rhythms. This phenomenon is exceedingly rare and has been described only in isolated clinical case reports, first documented by Deitz and colleagues in 1957 [7].

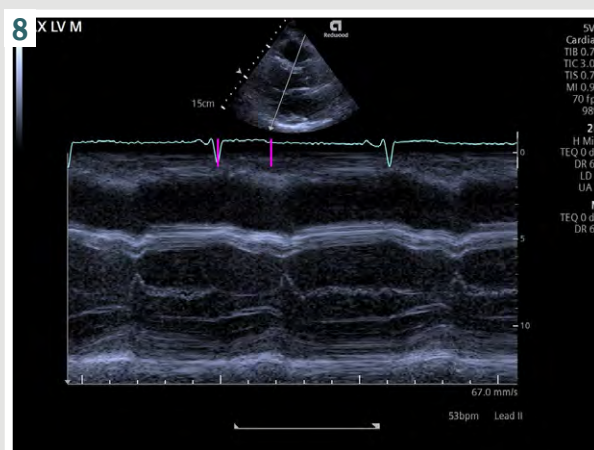
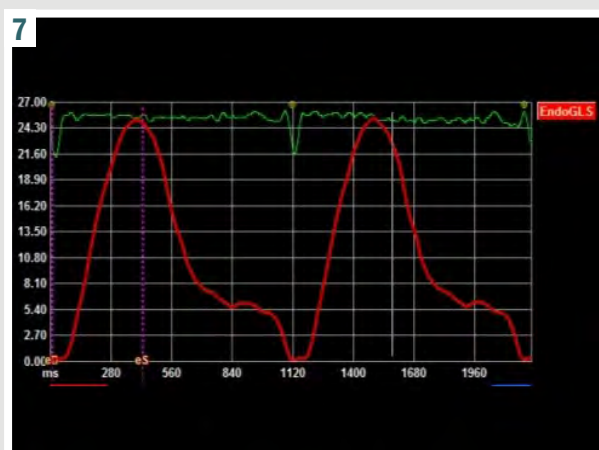
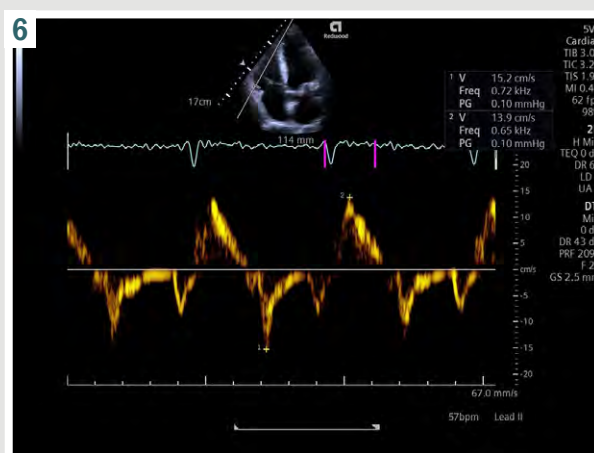
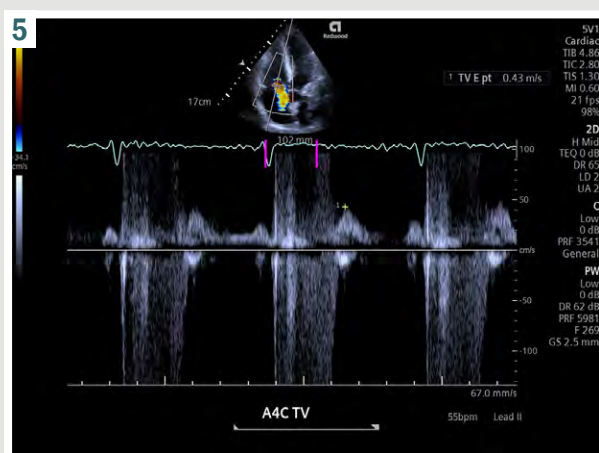


Fig. 5. Doppler flow imaging of the tricuspid valve. Both the E-wave and A-wave peaks are observed.

Fig. 6. TDI imaging mode, sample volume at the lateral tricuspid valve annulus. S', e', and a' peaks are recorded.

Fig. 7. Speckle-tracking analysis of right atrial deformation. The reservoir, conduit, and contractile phases of right atrial contraction are sequentially observed.

Fig. 8. The simultaneous ECG recording during echocardiography, both a P wave (yellow arrow) preceding each QRS complex and f waves (white arrow) were observed concurrently.

According to M. S. Kushakovsky's classification, this condition corresponds to third-degree interatrial block – a state of complete electrical dissociation between the atria. Historically, complete interatrial dissociation was observed in critically ill or terminal patients with congestive heart failure or digitalis toxicity [7,8]. In recent years, however, the number of reports describing its occurrence following RFA has increased, coinciding with the broader adoption of RFA as an effective treatment for supraventricular arrhythmias. According to the latest European Society of Cardiology (ESC) guidelines, RFA has a Class I level of recommendation for symptomatic patients with paroxysmal AF and a Class IIb recommendation for those with persistent AF [1].

In a large international cohort study conducted in 2024, the incidence of major complications following RFA for AF was analyzed. Among 33,879 procedures, the overall rate of severe complications ($n = 271$) was low, with the following events reported: cardiac tamponade (6.8 %), stroke (0.97 %), cardiac arrest (0.41 %), atrioesophageal fistula (0.21 %), and death (0.21 %) [4].

The present case represents an exceptionally rare complication, previously reported only in isolated individual cases.

To understand the mechanism of interatrial dissociation, it is essential to review the anatomy of the interatrial conduction pathways. Under normal conditions, electrical communication between the atria occurs through several routes, with the Bachmann's bundle playing a predominant role according to published data. Bachmann's bundle constitutes a branch of the anterior interatrial tract, connecting the sinoatrial and atrioventricular nodes. It originates from the sinus node, courses anteriorly, and gives off a secondary branch near the superior vena cava, forming the Bachmann's bundle, which extends subepicardially across the interatrial groove. It is separated from the right atrial wall by adipose tissue, forming the limbus of the fossa ovalis. The bundle lacks a fibrous sheath and consists of atrial myocardial fibers. Its right and left extensions run along both atrial appendages and merge with the atrial musculature. The main trunk of Bachmann's bundle is relatively broad, measuring approximately

4 mm in width and 9 mm in height [9]. Two additional physiological interatrial conduction pathways have been described: one passing through the interatrial septum near the fossa ovalis, and another located adjacent to the proximal portion of the coronary sinus [10]. It is highly probable that thermal injury to Bachmann's bundle and adjacent interatrial conduction fibers during the ablation procedure resulted in the complete electrical dissociation observed in this case.

Gautam S. et al. described a case of transient interatrial dissociation in a 58-year-old man following catheter ablation [11]. After the first RFA, the patient maintained sinus rhythm for two weeks, but atrial tachycardia recurred, prompting a second ablation. Sinus rhythm was again restored, but after three weeks the arrhythmia recurred, necessitating a third RFA session. During this final procedure, bidirectional interatrial block was demonstrated electrophysiologically, with complete left atrial isolation and dissociated electrical activity within the left atrium. Subsequent echocardiography during sinus rhythm demonstrated absence of a discernible A-wave on the transmitral Doppler flow curve – findings identical to those observed in our case. Interatrial conduction gradually recovered within two months, as evidenced by the reappearance of the A-wave on follow-up Doppler assessment [11].

Shashank J. et al. reported interatrial block documented during electrophysiological study and subsequent RFA in a patient with prior ablations and surgical atrial septal defect repair [12]. After left atrial flutter ablation, sinus rhythm persisted within the left atrium without evidence of left atrial standstill, suggesting a functional rather than fixed anatomical block. Similarly, B. Kovacs and J. J. Liang described cases in which simultaneous sinus rhythm in the right atrium and left atrial flutter were recorded during ablation [13], while L. Franchin et al. reported that radiofrequency stimulation applied to the left atrial ridge successfully terminated the arrhythmia and restored interatrial conduction [14].

Another case of complete interatrial dissociation was reported in a 60-year-old man with pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis, where the left atrium exhibited sinus rhythm and the right atrium fibrillated, as demonstrated by ECG and echocardiographic assessment [15].

It is noteworthy that surgical isolation of the left atrium was among the first procedural strategies proposed for chronic AF management [16]. In these early operations, the left atrium remained in fibrillation while sinus rhythm was preserved in the remaining cardiac chambers. However, this approach was abandoned due to the persistent thromboembolic risk originating from the fibrillating left atrium.

In the present study, strain analysis of both atria using speckle-tracking echocardiography significantly enhanced the diagnostic value of standard echocardiographic evaluation. The atria function as reservoirs during left ventricular systole, conduits during early diastolic left ventricular filling, and active contractile chambers during late diastole. Under normal sinus rhythm, three strain phases are recognized: reservoir phase, peaking at the end of left ventricular systole (corresponding to

aortic valve closure); conduit phase, reflecting passive blood transfer from atria to ventricles during early diastole; contractile phase, corresponding to active atrial contraction in late diastole. Current recommendations emphasize the clinical importance of left atrial reservoir strain as an early indicator of functional impairment and fibrosis [17]. In our case, differentiated strain analysis of the left and right atria provided valuable diagnostic insight, enabling the identification of complete interatrial electrical dissociation.

Conclusions

Complete interatrial dissociation following radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation can be reliably identified by echocardiographic assessment utilizing atrial strain analysis (speckle-tracking imaging), which enhances the diagnostic accuracy and functional evaluation of atrial performance. The presence of this complication necessitates continuation of anticoagulant therapy, given the increased risk of thrombus formation within the left atrium due to the absence of the contractile phase associated with atrial fibrillation.

Ethical approval

The research programme was reviewed and approved by the Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No. 10 dated 18 September 2025). The document was prepared on the basis of the "General Principles of Animal Experiments" (III National Congress on Bioethics, Kyiv, 2007) and brought into line with the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986), Directive 86/609/EEC and the Law of Ukraine "On the Protection of Animals from Cruel Treatment" No. 3447-IV of 21 February 2006.

Funding

This research received no external financial support.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 04.08.2025

Після доопрацювання / Revised: 30.09.2025

Прийнято до друку / Accepted: 16.10.2025

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of propaedeutics of internal medicine, radiation diagnostics and radiation therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Bohun A. O., MD, PhD, Ultrasound physician, Cardiologist, Clinic "Uniclinic", Zaporizhzhia, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0001-6998-1551

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Богун А. О., PhD, лікар УЗД, кардіолог, Клініка «Uniclinic», м. Запоріжжя, Україна.



Anhelina Bohun (Ангеліна Боруґ)
yaroshangelina@gmail.com

References

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJ, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-414. doi: [10.1093/eurheartj/ehae176](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176)
2. Rottner L, Metzner A. Atrial Fibrillation Ablation: Current Practice and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2023;12(24):7556. doi: [10.3390/jcm12247556](https://doi.org/10.3390/jcm12247556)
3. Boersma L, Kozluk E, Maglia G, de Sousa J, Grebe O, Eckardt L, et al. Paroxysmal and persistent atrial fibrillation ablation outcomes with the pulmonary vein ablation catheter GOLD duty-cycled phased radiofrequency ablation catheter: quality of life and 12-month efficacy results from the GOLD Atrial Fibrillation Registry. *Europace*. 2020;22(6):888-896. doi: [10.1093/europace/euaa042](https://doi.org/10.1093/europace/euaa042)
4. du Fay de Lavallaz J, Badertscher P, Ghannam M, Oral H, Jongnarangsins K, Boveda S, et al. Severe Periprocedural Complications After Ablation for Atrial Fibrillation: An International Collaborative Individual Patient Data Registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024;10(7 Pt 1):1353-64. doi: [10.1016/j.jacep.2024.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.03.024)
5. Carmona Puerta R. Interatrial blocks: diagnosis and clinical significance. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(5):207-14. English, Spanish. doi: [10.1016/j.medcli.2020.03.011](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.03.011)
6. Power DA, Lampert J, Camaj A, Bienstock SW, Kocovic N, Bayes-Genis A, et al. Cardiovascular Complications of Interatrial Conduction Block: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(12):1199-211. doi: [10.1016/j.jacc.2022.01.030](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.030)
7. Deitz GW 3rd, Marriott HJ, Fletcher E, Bellet S. Atrial dissociation and uniaxial fibrillation. *Circulation*. 1957;15(6):883-8. doi: [10.1161/01.cir.15.6.883](https://doi.org/10.1161/01.cir.15.6.883)
8. Chung EK. Atrial dissociation due to unilateral atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 1969;2(4):373-6. doi: [10.1016/s0022-0736\(69\)80007-5](https://doi.org/10.1016/s0022-0736(69)80007-5)
9. van Campenhout MJ, Yaksh A, Kik C, de Jaegere PP, Ho SY, Allesie MA, et al. Bachmann's bundle: a key player in the development of atrial fibrillation? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(5):1041-6. doi: [10.1161/CIRCEP.113.000758](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000758)
10. James TN. The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *Am Heart J*. 1963;66:498-508. doi: [10.1016/0002-8703\(63\)90382-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(63)90382-x)
11. Gautam S, John RM. Interatrial electrical dissociation after catheter-based ablation for atrial fibrillation and flutter. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):e26-8. doi: [10.1161/CIRCEP.111.961920](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.961920)
12. Jain S, Mirza S, Shukla G. Inadvertent atrial dissociation following catheter ablation: A demonstration of cardiac anisotropy and functional block. *HeartRhythm Case Rep*. 2018;5(4):201-4. doi: [10.1016/j.hrcr.2018.12.010](https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2018.12.010)
13. Kovacs B, Liang JJ. Two different rhythms in two atria – a case of interatrial dissociation during atypical atrial flutter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(13_Suppl):3654. doi: [10.1016/S0735-1097\(24\)05644-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(24)05644-4)
14. Franchin L, Bocchino PP, Barbero U, Ventriglia G, De Ferrari GM, Ferraris F. Interatrial electrical dissociation with concealed atypical atrial flutter during catheter ablation. *Europace*. 2021;23(8):1210. doi: [10.1093/europace/euaa381](https://doi.org/10.1093/europace/euaa381)
15. Ker J. Unilateral atrial fibrillation – how common is atrial divorce? *J R Coll Physicians Edinb*. 2017;47(2):135-7. doi: [10.4997/JRCPE.2017.205](https://doi.org/10.4997/JRCPE.2017.205)
16. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;80(3):373-80.
17. Thomas JD, Edvardsen T, Abraham T, Appadurai V, Badano L, Banchs J, et al. Clinical Applications of Strain Echocardiography: A Clinical Consensus Statement From the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration With the European Association of Cardiovascular Imaging of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;S0894-7317(25)00395-5. doi: [10.1016/j.echo.2025.07.007](https://doi.org/10.1016/j.echo.2025.07.007)