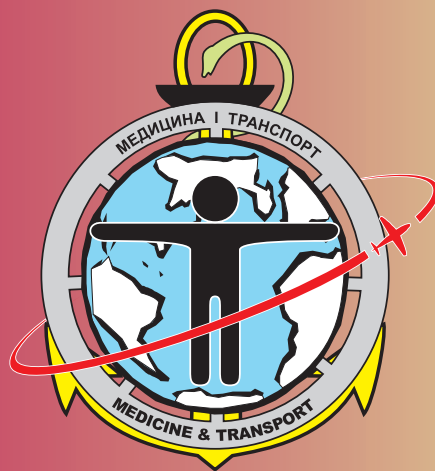


# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ



ACTUAL PROBLEMS OF TRANSPORT MEDICINE



ISSN 1818-9385 (print)

ISSN 1818-9393 (online)

• навколишнє середовище  
environment

• професійне здоров'я  
occupational health

• патологія  
pathology

**2026**  
**№ 2 (84)**

*Медичний науковий журнал*

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

**навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія**

## НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України



№ 2 (84), 2026 г.

Заснований у серпні 2005 р.

**Журнал є офіційним виданням Українського наукового товариства патофізіологів**

Головний редактор	д.мед.н. Р.С.Вастьянов	The editor-in-chief	R.S.Vastyanov
Науковий редактор	д.б.н. О.Г.Пихтеева	The scientific editor	E.G.Pykhtieeva
Відповідальний секретар	к.б.н. Д.В.Большой	The responsible secretary	D.V.Bolshoy

### Редакційна колегія

Д.б.н. І.А.Кравченко (Німеччина), PhD (біол)  
М.В.Нестеркіна, д.мед.н. В.Жуков (Польща),  
Д.мед.н. С.Сушельницький (Швеція), PhD (біол)  
Н.С.Бадюк, д.мед.н. А.І.Гоженко, д.мед.н.  
О.В.Горша, д.б.н. Н.М.Дмитруха, PhD (біол)  
Л.В.Еберле, д.мед.н. Л.А.Ковалевська, д.б.н.  
А.П.Левицький, д.б.н. І.М.Михейцева, д.мед.н.  
А.В.Мокієнко, д.мед.н. П.Т.Муравйов, д.мед.н.  
І.К.Новицька, PhD (мед.) О.А.Оленович, д.мед.н.  
Є.В.Опря, д.мед.н. Ю.Є.Роговий, д.б.н. О.В.Третьякова, PhD (біол) А.О.Цісак

### Editorial board

Dr.Biol.Sci. I.A.Kravchenko (Germany), PhD (Biol)  
M.V.Nesterkina (Germany), Dr. Med. Sci. W.Zhukov  
(Poland), PhD (Biol) N.S.Badyuk (Ukraine), Dr. Med.  
Sci. A.I.Gozhenko, Dr. Med. Sci. O.V.Horsha, Dr. Biol.  
Sci. N.M.Dmytrukha, PhD (Biol) L.V.Eberle,  
Dr.Med.Sci. L.A. Kovalevska, Dr.Biol.Sci.  
A.G.Levytsky, Dr.Biol.Sci. I.M.Mikheitseva,  
Dr.Med.Sci. A.V.Mokienko, Dr.Med.Sci. P.T.Muraviov,  
Dr.Med.Sci. I.K.Novytska, PhD (med) O.A.Olenovych,  
Dr.Med.Sci. Ye.V.Oprya, Dr.Med.Sci. Yu.Ye.Rohovy,  
Dr.Biol.Sci. O.V.Tretiakova, PhD (Biol) A.O.Tsisak

### Редакційна рада

Акад.НАМНУ, д.б.н. М.Я.Головенко, д.мед.н.  
Є.П.Белобров, д.б.н. Л.М.Гуніна-Орлова (Гуніна),  
д.мед.н. Б.А.Насибуллін, д.мед.н. І.В.Савицький,  
д.мед.н. К.О.Талалаєв, д.мед.н. Д.Д.Іванов,  
д.мед.н. С.В.Ружилю, PhD (мед.) І.Л.Попович

### Редакційна рада

Acad.of the NAMS of Ukraine, Dr.Biol.Sci.  
M.Ya.Holovenko, Dr.Med.Sci. Ye.P.Belobrov, Dr. Biol.Sci.  
L.M. Gunina-Orlova, Dr.Med.Sci. B.A.Nasibullin,  
Dr.Med.Sci. I.V.Savytskyi, Dr.Med.Sci. K.O.Talalaev,  
Dr.Med.Sci. D.D.Ivanov, Dr.Med.Sci. S.V.Ruzhylo, PhD  
(med) I.L.Popovych

### Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна  
Тел.: +380-50-988-98-94, +380-50-562-05-22  
E-mail: [med\\_trans@ukr.net](mailto:med_trans@ukr.net)

### The address of editorial office:

Kanatna str., 92, 65039, Odesa, Ukraine  
Phone: +380-50-988-98-94, +380-50-562-05-22  
E-mail: [med\\_trans@ukr.net](mailto:med_trans@ukr.net)

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України  
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія **КВ** № 9901,  
ідентифікатор медіа – **R30-07168** (рішення № 1096 від  
23.04.2026)  
**ISSN 1818-9385 (print), ISSN 1818-9393 (online)**

The Journal is registered by the State Committee on TV and  
broadcasting of Ukraine  
May 31, 2005. The certificate: series **KB** № 9901  
media identifier – **R30-07168** (decision No. 1096 dated  
04/23/2026)  
**ISSN 1818-9385 (print), ISSN 1818-9393 (online)**

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retains the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Категорія «Б», наказ міністра науки і освіти України № 886 від 02.07.2020)

Журнал зареєстрований в міжнародній наукометричній базі Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Редакційною колегією журналу після сліпого рецензування

Періодичність — 4 рази на рік  
Передплатний індекс 95316  
Адреси електронної версії:

<http://aptn.com.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua/>; [http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem\\_Biol/Aptm/texts.html](http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html)

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Підписано до друку 28.05.2026 р. Гарнітура Pragmatica. Формат 64x90 / 8. Друк офсетний. Ум. печ. лист. 15,2.  
Надруковано з готового макету в друкарні "ART-V". м Одеса, вул. Комітетська, 24А.

# ACTUAL PROBLEMS OF TRANSPORT MEDICINE:

**environment; occupational health; pathology**

## SCIENTIFIC JOURNAL

Founders: Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine and O.V. Bogatsky Institute of Physics and Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine



№ 2 (84), 2026 г.

Заснований у серпні 2005 р.

4

<b>Зміст:</b>		<b>Content:</b>
<b>Проблемні статті</b>	<b>7</b>	<b>Problem Articles</b>
МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ШТУЧНІ АЛГОРИТМИ ЙОГО ПІДТРИМАННЯ — Головенко М.Я.	7	MECHANISMS OF REGULATION OF HOMEOSTASIS AND THERAPEUTIC ARTIFICIAL ALGORITHMS FOR ITS SUPPORT — <i>Golovenko M. Ya.</i>
ФІЛОСОВСЬКІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ — Котюжинська С.Г., Кобилянський М.В.	21	PHILOSOPHICAL ASPECTS OF CLINICAL THINKING — <i>Kotuzhynska S.G., Kobylianskyi M.V.</i>
ТРЬОХКОМПОНЕНТНА МОДЕЛЬ СИНЕРГІЧНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ В УМОВАХ ВІЙНИ: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОДІЇ ХІМІЧНОГО, РАДІАЦІЙНОГО ТА СТРЕС-ІНДУКОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ — Кириленко Є.О., Зяблицев С.В.	27	THREE-COMPONENT MODEL OF SYNERGISTIC CARCINOGENESIS IN WARTIME: MOLECULAR MECHANISMS OF CHEMICAL, RADIATION, AND STRESS-INDUCED CARCINOGENESIS INTERACTION — <i>Kyrylenko Ye.O., Ziablitsev S.V.</i>
<b>Оглядові статті</b>	<b>37</b>	<b>Review Articles</b>
ОЖИРІННЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ — Квасницька О.Б., Руда А.О., Самоїленко С.В., Гарматіна Б.С., Бараненко Є.А., Таралика А.Р., Шарінська А.О.	37	OBESITY AS A RISK FACTOR FOR RENAL DYSFUNCTION: A MODERN VIEW OF PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS — <i>Kvasnytska O. B., Ruda A. O., Samoilenko S. V., Harmatina B.S., Baranenko Y. A., Taralyka A.R., Sharinska A.O.</i>
ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПЕРЕХРЕСНІ СИГНАЛИ МІЖ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ: АНАЛІЗ НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ — Оленович О.А., Болбока І.С., Тарабрін О.А.	44	PATHOGENETICAL INTERPLAY AND METABOLIC CROSSTALK BETWEEN DIABETES AND HYPERURICEMIA: ANALYSIS OF SCIENTIFIC LITERATURE — <i>Olenovych O.A., Bolboka I.S., Tarabrin O.A.</i>
МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ПРИ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ — Миколенко А.З., Виниченко А.І., Юрченко Б.Ю., Гладій О.І., Орел Ю.М., Дживак В.Г.	53	MORPHOLOGICAL FEATURES OF IMPAIRED REGENERATION IN TROPHIC ULCERS IN DIABETES MELLITUS — <i>Mykolenko A.Z., Vynychenko A.I., Yurchenko B.Yu., Hladiy O.I., Orel Y.M., Dzhyvak V.H.</i>
<b>Питання психофізіології</b>	<b>58</b>	<b>The Psychophysiology Questions</b>
НЕЙРОКОГНІТИВНІ КОРЕЛЯТИ ДИВЕРГЕНТНОГО МИСЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ВТОМІ — Храмцов Д.М., Вастьянов Р.С., Стоянов О.М., Чернишов О.В., Бакуридзе Н.Г.	58	NEUROCOGNITIVE CORRELATES OF DIVERGENT THINKING IN CHRONIC FATIGUE — <i>Khramtsov D.M., Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Chernyshov O.V., Bakuridze N.G.</i>

<b>Зміст:</b>		<b>Content:</b>
ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СУПРОВІД ПСИХОРЕАБІЛІТАЦІЇ ВЕТЕРАНІВ ІЗ ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ: БАЛАНС МІЖ СИМПТОМАТИЧНИМ КОНТРОЛЕМ І РЕАБІЛІТАЦІЙНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ (ОГЛЯД) — <i>Рябухін К.В.</i>	66	PHARMACOLOGICAL SUPPORT OF PSYCHOREHABILITATION OF VETERANS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER: BALANCE BETWEEN SYMPTOMATIC CONTROL AND REHABILITATION POTENTIAL (REVIEW) — <i>Ryabukhin K.V.</i>
ПОЛІГРАФ У ВОЄННИЙ ЧАС: ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОБМЕЖЕННЯ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ В УМОВАХ БОЙОВОГО СТРЕСУ (ОГЛЯД) — <i>Баскіна В.В.</i>	73	POLYGRAPH IN WAR TIME: PSYCHOPHYSIOLOGICAL LIMITATIONS AND THEIR SIGNIFICANCE IN CONDITIONS OF COMBAT STRESS (REVIEW) — <i>Baskina V.V.</i>
<b>Клінічні аспекти медицини транспорту</b>	<b>80</b>	<b>Clinical Aspects of Transport Medicine</b>
СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ПІДХОДІВ У ВПРОВАДЖЕННІ ТЕСТУВАНЬ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ ЗА ІНІЦІАТИВИ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ — <i>Семененко І.В., Талалаєв К.О.</i>	80	SYSTEMATIZATION OF APPROACHES TO THE IMPLEMENTATION OF PROVIDER-INITIATED HIV TESTING - <i>Semenenko I.V., Talalaiev K.O.</i>
ХРОНІЧНА ВТОМА ТА АЛОСТАТИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ: БІОПСИХОСОЦІАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ ДОПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ — <i>Кучеренко М.П., Кукушкин В.Н., Бобро О.В.</i>	88	CHRONIC FATIGUE AND ALLOSTATIC LOAD: A BIO-PSYCHO-SOCIAL PATHWAY TO PRE-PATHOLOGICAL STATES — <i>Kucherenko M.P., Kukushkin V.N., Bobro E.V.</i>
ПОЛІВАРІАНТНІСТЬ РЕАКЦІЇ НА БАЛЬНЕОТЕРАПІЮ КЛІРЕНСУ ТА ФРАКЦІЙНОГО ВИВЕДЕННЯ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ ТА СУПУТНІ ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ ТА МЕТАБОЛІЗМУ — <i>Іщенко В.С.</i>	98	POLYVARIANCE OF RESPONSES TO BALNEOTHERAPY OF CLEARANCE AND FRACTIONAL EXCRETION OF URIC ACID AND CONCOMITANT CHANGES IN PARAMETERS OF THE NEURO-ENDOCRINE-IMMUNE COMPLEX AND METABOLISM — <i>Ishchenko V.S.</i>
<b>Експериментальні дослідження</b>	<b>11</b>	<b>The Experimental Researches</b>
АКТИВНЕ УНИКНЕННЯ ТА ДИСКРИМІНАТИВНА ЗДАТНІСТЬ ПРИ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВОМУ КІНДЛІНГУ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ПУЛЬСУЮЧОГО УЛЬТРАЗВУКУ — <i>Первак М.П.</i>	111	ACTIVE AVOIDANCE AND DISCRIMINATIVE ABILITY IN PENTYLENETETRAZOLE KINDLING UNDER THE APPLICATION OF LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND — <i>Pervak M.P.</i>
РОЛЬ СУРФАКТАНТНИХ ПРОТЕЇНІВ А (SP-A), В (SP-B) У ФОРМУВАННІ ЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ТВАРИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ — <i>Заяць Л. М., Пасічник О. В.</i>	117	ROLE OF SURFACTANT PROTEINS A (SP-A) AND B (SP-B) IN THE DEVELOPMENT OF PULMONARY PATHOLOGY IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS — <i>Zaiats L.M., Pasichnyk O.V.</i>
НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ У ІНТАКТНИХ ЩУРИВ — <i>Плиска О.І., Воробієнко А.А., Янчий Р.І.</i>	122	NEUROENDOCRINE-IMMUNE RELATIONSHIPS IN INTACT RATS - <i>Plyska O.I., Vorobienko A.A., Yanchij R.I.</i>

<b>Зміст:</b>		<b>Content:</b>
КОНЦЕПТУАЛЬНИЙ СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ КОРТИКО-СПИНАЛЬНИХ МОТОРНИХ ФУНКЦІЙ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ШЕМІЇ МОЗКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ЗА ДОПОМОГОЮ ЕНДОНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ - <i>Кірчев В.В., Волохова Г.О., Кащенко О.А., Степанов Г.Ф., Золотарьова Н.А., Вишневецька Г.О., Вастьянова Л.Р.</i>	129	CONCEPTUAL CHOICE FOR CORTICAL-SPINAL MOTOR FUNCTIONS RESTORATION EFFICACY INCREASE IN CONDITIONS OF EXPERIMENT CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA IN AN EXPERIMENT THROUGH REMEDIES ENDONASAL ADMINISTRATION – <i>Kirchev V.V., Volokhova G.O., Kashchenko O.A., Stepanov H.F., Zolotareva N.A., Vyhnevskya H.O., Vastianova L.R.</i>
УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ РЕСПІРАТОРНОГО ВІДДІЛУ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ – <i>Заяць Н.Л.</i>	138	ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE RESPIRATORY PART OF THE LUNGS UNDER EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS IN CONDITIONS OF IMMOBILIZATION STRESS - <i>Zaiats N.L.</i>
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ЦЕНТРАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ХІМОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ - <i>Кулиннич Г.Б.</i>	142	EXPERIMENTAL STUDY OF THE FORMATION OF CENTRAL DISORDERS DURING THE USE OF CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS - <i>Kulynych H.B.</i>
<b>Мікроелементологія</b>	<b>152</b>	<b>Microelementology</b>
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТОКСИЧНИХ ТА ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ: БАГАТОРІЧНИЙ ЕЛЕМЕНТНИЙ АНАЛІЗ У КОНТЕКСТІ СТРЕСОВИХ НАВАНТАЖЕНЬ - <i>Пихтєєва О.Г., Большой Д.В., Пихтєєва О.Д.</i>	152	INTERRELATIONSHIP OF TOXIC AND ESSENTIAL ELEMENTS IN THE HUMAN BODY: A LONG-TERM ELEMENTAL ANALYSIS IN THE CONTEXT OF STRESS LOADS - <i>Pykhteieva E.G., Bolshoy D.V., Pykhteieva E.D.</i>
ДЕФІЦИТ МІКРОНУТРИЄНТІВ ЯК ГЛОБАЛЬНА ПРОБЛЕМА - <i>Бабієнко В.В., Грузевський О.А., Шевеленкова А.В., Кошельник О.Л., Коболєв Є.В., Жигаліна Н.О.</i>	159	MICRONUTRIENT DEFICIENCY AS A GLOBAL PROBLEM - <i>Babienko V.V., Hruzevskiy O.A., Shevelenkova A.V., Koshelnyk O.L., Kobolyev Y.V., Zhyhalina N.O.</i>
<b>Правила для авторів</b>	<b>169</b>	<b>Rules for authors</b>

## МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ШТУЧНІ АЛГОРИТМИ ЙОГО ПІДТРИМАННЯ

**Головенко М.Я.**

*Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України*

## MECHANISMS OF REGULATION OF HOMEOSTASIS AND THERAPEUTIC ARTIFICIAL ALGORITHMS FOR ITS SUPPORT

**Golovenko M. Ya.**

*O.V. Bogatsky Institute of Physics and Chemistry, NAS of Ukraine*

*Autors' information*

*Головенко М.Я. (Golovenko M. Ya.): <https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>*

### Summary/Резюме

The article examines natural regulatory mechanisms of the human body and modern artificial algorithms for maintaining homeostasis. The role of the nervous, endocrine, immune, and cellular systems in preserving the stability of the internal environment is analyzed. Feedback mechanisms as the basis of natural self-regulation are highlighted. Special attention is paid to artificial systems supporting homeostasis, including automatic medical control devices, digital patient monitoring, drug dosing algorithms, and the use of artificial intelligence in therapy. A comparative analysis of natural and artificial regulation is carried out, identifying their advantages, limitations, and prospects for integration. The importance of systems medicine as a future-oriented field combining biological self-regulation with technological health-control tools is substantiated.

**Keywords:** *homeostasis, regulation, feedback, physiology, artificial algorithms, systems medicine, digital monitoring, bioengineering, artificial intelligence, personalized therapy.*

У статті розглянуто природні механізми регуляції організму та сучасні штучні алгоритми підтримання гомеостазу. Проаналізовано роль нервової, ендокринної, імунної та клітинної систем у забезпеченні стабільності внутрішнього середовища організму. Висвітлено принципи зворотного зв'язку як основу природної саморегуляції. Особливу увагу приділено штучним системам підтримання гомеостазу: медичним пристроям автоматичного контролю, цифровому моніторингу стану пацієнта, алгоритмам дозування лікарських засобів та використанню штучного інтелекту в терапії. Проведено порівняльний аналіз природної та штучної регуляції, визначено їхні переваги, обмеження та перспективи інтеграції. Обґрунтовано значення системної медицини як напрямку майбутнього, що поєднує біологічні механізми саморегуляції з технологічними засобами контролю здоров'я.

**Ключові слова:** *гомеостаз, регуляція, зворотний зв'язок, фізіологія, штучні алгоритми, системна медицина, цифровий моніторинг, біоінженерія, штучний інтелект, персоналізована терапія.*

Життя будь-якого організму можливе лише за умови збереження внутрішньої рівноваги, незважаючи на постійні зміни зовнішнього середовища. Температура тіла, рівень глюкози в крові, водно-сольовий баланс, кислотно-лужний стан потребують безперервного контролю та корекції. Саме так проявляється гомеостаз або здатність живих систем підтримувати відносну сталість внутрішнього середовища завдяки складним природним механізмам регуляції [1].

Упродовж еволюції організм сформував багаторівневі системи самоконтролю: нервову, ендокринну, імунну, клітинну, які працюють узгоджено, швидко реагуючи на відхилення та повертаючи систему до стану рівноваги. Природна регуляція є прикладом високої біологічної доцільності, точності та адаптивності [2].

Однак у разі хвороби, травми чи вікових змін природні механізми можуть порушуватися. Тоді на допомогу приходять такі штучні способи підтримання гомеостазу як кардіостимулятори, інсулінові помпи, апарати штучної вентиляції легень, системи моніторингу життєвих показників, цифрові алгоритми дозування препаратів [1]. Таким чином, сучасна терапія дедалі частіше спирається не лише на ліки чи втручання, а й на алгоритми, здатні частково відтворювати функції природної саморегуляції.

У добу алгоритмів і штучного інтелекту виникає метарегуляція, як новий феномен керування не лише станами системи, а й правилами, за якими ці стани підтримуються. Алгоритми більше не просто обчислюють або оптимізують, а й беруть участь у формуванні того, що вважається “нормою”, “балансом” або навіть “відхиленням” [3]. Це змінює саму природу стабільності. Якщо раніше гомеостаз був внутрішньою властивістю системи, то тепер він дедалі частіше проектується через моделі, дані та алгоритмічні рішення. І тоді постає фундаментальне питання, чи залишається система саморегульованою, якщо її регулятори також навчені, налаштовані й оптимізовані?

Порівняння природних механізмів регуляції та штучних алгоритмів підтримання гомеостазу дає змогу глибше зрозуміти як природу життя, так і перспективи майбутньої системної медицини. Саме на межі біології, техніки та інформатики формується новий точний, персоналізований і безперервний підхід до лікування людини.

**Метою дослідження** є комплексний аналіз природних механізмів регуляції організму та сучасних штучних алгоритмів підтримання гомеостазу, визначення їх спільних принципів функціонування, відмінностей, переваг і обмежень, а також обґрунтування перспектив інтеграції біологічних і цифрових технологій у розвитку системної медицини.

#### **Методи дослідження**

Для досягнення поставленої мети використано комплекс загальнонаукових і спеціальних методів дослідження:

1. Аналіз наукової літератури — для вивчення сучасних уявлень про гомеостаз, природні механізми регуляції та технологічні системи медичного контролю.
2. Порівняльний метод — для зіставлення природних механізмів саморегуляції організму та штучних алгоритмів підтримання життєвих функцій.
3. Системний підхід — для розгляду організму людини як цілісної багаторівневої системи взаємопов'язаних регуляторних процесів.
4. Узагальнення та синтез — для формування висновків щодо ролі сучасних технологій у підтриманні гомеостазу та розвитку системної медицини.
5. Прогностичний метод — для оцінки перспектив використання біоінженерних технологій, штучного інтелекту та персоналізованої терапії в медицині майбутнього.

#### **Поняття гомеостазу в біологічних, технічних та соціальних системах**

Поняття гомеостазу виникло в біології як опис здатності живих організмів

підтримувати відносну сталість внутрішнього середовища попри зовнішні зміни. Класичними прикладами є регуляція температури тіла, рівня глюкози або кислотно-лужного балансу. У цьому сенсі гомеостаз є не станом, а процесом безперервного балансування, де стабільність досягається через динамічну нестабільність.

У технічних системах цей принцип був формалізований через теорію автоматичного керування, як-от термостати, автопілоти, системи стабілізації напруги. Тут гомеостаз набуває інженерного змісту, як підтримка заданого параметра через механізми зворотного зв'язку.

У соціальних системах поняття гомеостазу стає ще більш складним і метафоричним. Економіки, політичні інститути, інформаційні мережі також демонструють властивості самопідтримки структури через відповідні норми, ринки, культурні коди. Однак на цьому рівні "рівновага" вже не є чітко визначеною величиною: вона стає результатом конкуренції багатьох локальних регуляторів, що часто мають конфліктні цілі.

Таким чином, гомеостаз у біологічній, технічній і соціальній постає як універсальний принцип динамічної стабілізації, але з різним ступенем формалізації та передбачуваності.

Фундаментальне узагальнення поняття гомеостазу було здійснене в межах кібернетики, започаткованої роботами Норберта Вінера. У його класичній праці [4] кібернетика визначається як наука про керування та комунікацію в організмі тварини й машині, де центральним механізмом виступає зворотний зв'язок (feedback-loop), що дозволяє системі коригувати свою поведінку на основі результатів власних дій.

Ця ідея радикально змінила уявлення про організацію складних систем: керування перестало бути односпрямованим наказом і стало циклічним процесом навчання через помилки. Важливим наслідком стало розуміння того, що стабільність не є відсутністю змін, а результатом постійного коригування відхи-

лень.

Подальший розвиток кібернетики пов'язана з іменем В. Росс Ешбі [5], який увів принцип необхідного різноманіття, де наголошувалось, що система здатна контролювати середовище лише за умови, що її внутрішня складність не менша за складність цього середовища. У цьому контексті гомеостаз стає не просто балансом, а функцією інформаційної відповідності між системою та її середовищем. Зворотні зв'язки перестають бути лише механізмом стабілізації, а стають механізмом адаптації та навчання.

У сучасній теорії складних систем гомеостаз розглядається як частковий випадок ширшого явища саморегуляції. Складні адаптивні системи характеризуються тим, що їхні елементи взаємодіють локально, але на макрорівні виникають глобальні патерни порядку.

Саморегуляція тут не є централізованою функцією, а виникає стрибкоподібно, як результат взаємодії численних підсистем, кожна з яких реагує на локальні сигнали. Прикладами таких систем є нейронні мережі мозку, екосистеми, фінансові ринки та цифрові платформи. Важливим аспектом є те, що саморегуляція часто базується не лише на негативних зворотних зв'язках (які стабілізують систему), але й на позитивних (які підсилюють зміни). Це створює баланс між стабільністю та еволюцією системи.

У формалізованих підходах, зокрема через інформаційно-теоретичні моделі, гомеостаз може бути інтерпретований як міра стабільності розподілу станів системи, тоді як самоорганізація, як процес зростання структурної впорядкованості в умовах нерівноваги.

Класична кібернетична модель, попри свою універсальність, має суттєві обмеження, які стають особливо очевидними в умовах високої складності сучасних систем [6]. По-перше, вона передбачає відносну стабільність цільових функцій. У реальних соціотехнічних системах самі цілі можуть змінюватися в процесі функціонування системи, що призво-

дить до явища “плаваючої норми”. По-друге, класична модель оперує чітко визначеними межами системи. У цифрову епоху ці межі стають розмитими: системи взаємопроникають (платформи, алгоритми, мережі), утворюючи мережеві екосистеми без чіткої централізації. По-третє, зростає роль алгоритмічних посередників (штучного інтелекту), які не лише реалізують регуляцію, але й змінюють самі критерії регуляції. Це веде до появи метарегуляції тобто узгодження правил регулювання, що виходить за межі класичної кібернетичної схеми.

У результаті класична модель зворотного зв'язку виявляється недостатньою для опису систем, де: змінюються самі цілі управління, еволюціонують критерії стабільності, а регулятори стають частиною керованої системи. Це створює необхідність переходу до нових теоретичних рамок, у яких гомеостаз розглядається не як стан рівноваги, а як багаторівневий процес динамічного узгодження між конкуруючими механізмами регуляції.

### Теоретичні засади гомеостазу людини

Ідея гомеостазу є однією з фундаментальних у біології та медицині. Ще на початку ХХ століття Walter Cannon описав [7] гомеостаз як здатність організму підтримувати відносну сталість внутрішнього середовища попри змінність зовнішніх умов. Температура тіла, кислотно-лужний баланс, артеріальний тиск утримуються в межах допустимих коливань завдяки складним механізмам регуляції. Проте сучасне розуміння регуляції виходить за межі простої “підтримки сталості”. Організм не лише повертає показники до певної норми, а й активно перебудовує самі параметри регуляції залежно від контексту. Цю динамічну адаптацію описує концепція алостазу, запропонована Peter Sterling та Joseph Eyer. Алостаз означає “стабільність через зміну”: система зберігає функціональну цілісність, змінюючи налаштування регуляторних механізмів.

У цьому сенсі патологія може бути інтерпретована як зсув алостатичного

налаштування, що призводить до дезадаптивної рівноваги. Так хронічний стрес формує стійкий режим підвищеної активації, що стає новою “нормою” для системи і тоді терапевтичне втручання постає не як боротьба із симптомом, а як спроба змінити параметри цієї стабілізованої, але небажаної конфігурації [9].

Сучасна наука дедалі частіше описує організм мовою теорії складних систем. Людина не є сумою органів, оскільки це інтегрована мережа таких взаємодіючих рівнів як молекулярного (рецептори, медіатори, гормони), клітинного, нейронного, когнітивного, поведінкового та соціального (Рис.).

Кожен рівень має власну динаміку, але водночас вміщений у більшу систему регуляції. Зміни на одному рівні можуть поширюватися каскадом на інші. Біохімічний сигнал впливає на нейронну мережу, яка формує когнітивну інтерпретацію, що в свою чергу визначає поведінку, а та змінює середовище, яке знову впливає на біохімію. Таким чином, організм функціонує як відкрита нелінійна система. Його стан у кожний момент часу визначається не лише поточними впливами, а й історією попередніх адаптацій. Динаміка такої системи може мати кілька стабільних режимів, до яких вона тяжіє. Норма й патологія в цьому контексті є різними режимами стабільності і з цієї перспективи будь-яке лікування є втручанням у багаторівневу динаміку, а не ізольованим впливом на один компонент.

Ключовим механізмом гомеостазу є

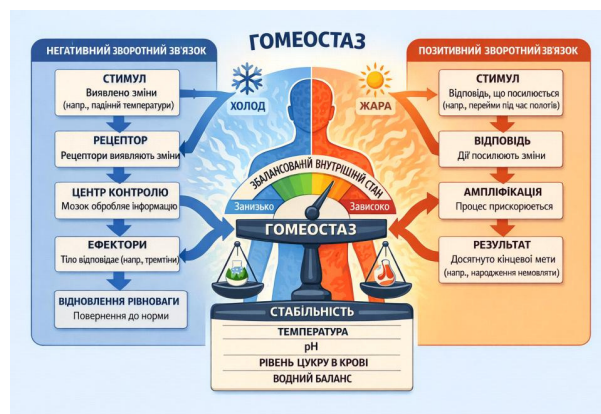


Рис. Складові гомеостазу

зворотний зв'язок, який зменшує відхилення системи від цільового значення [11]. Так якщо артеріальний тиск підвищується, активуються механізми його зниження; якщо рівень глюкози падає, запускаються процеси її підвищення. Проте в реальних біологічних системах зворотні зв'язки багаторівневі й взаємопов'язані. Нейроендокринні осі, автономна нервова система, когнітивні оцінки та поведінкові реакції утворюють складні регуляторні контури. У межах цих контурів важливими є чутливість рецепторів, порогові активації, швидкість реакції, сила гальмування. Порушення будь-якого з цих параметрів може змінити динаміку всієї системи [12]. Наприклад, підвищена когнітивна чутливість до загрози посилює активацію автономної нервової системи, що, у свою чергу, підтримує тривожний стан і виникає самопідтримуваний цикл. Саме тут з'являється місце для фармакологічного чи психологічного втручання, які входять у регуляторний контур і змінюють його параметри (посилюють гальмування, знижують поріг реакції або перебудовують когнітивну інтерпретацію сигналу). Інакше кажучи, вони модифікують архітектуру зворотного зв'язку.

У клінічній медицині таку систему зазвичай розуміють як стандартизовану послідовність діагностичних і терапевтичних кроків, що мінімізує невизначеність і знижує ризик помилки. Вона структурує прийняття рішень у ситуаціях, де час, складність і варіативність клінічних проявів вимагають чіткої логіки дій.

Сучасні рекомендації, наприклад, розроблені European Society of Cardiology або World Health Organization [13], формалізують клінічне мислення у вигляді послідовних кроків: оцінка ризику <sup>TM</sup> вибір втручання <sup>TM</sup> моніторинг <sup>TM</sup> корекція. Таким чином, алгоритм стає інструментом трансляції доказової бази у практичну дію. Проте ця система у медицині є не лише схемою прийняття рішень, а вона виконує функцію метарегулятора, через вибір препарату, дозування або тактики лікування, що змінює параметри фізіологічної системи пацієнта.

У клінічній медицині система організовує біомедичне втручання, а у психотерапії інформаційну перебудову досвіду. В обох випадках вона виступає не просто як інструкція, а як структурований механізм зміни параметрів регуляторної системи [14]. Саме ця спільна функція дозволяє розглядати її як універсальну концептуальну одиницю в межах моделі системної гомеостазії. Її універсальність полягає в тому, що вона може бути застосована на різних рівнях організації, від молекулярного до когнітивного, залишаючись при цьому логічно цілісним механізмом впливу.

### Природні механізми регуляції

Живий організм не є статичною конструкцією, яка одного разу створена і далі існує незмінно. Навпаки, життя можливе лише завдяки постійному руху, адаптації, корекції та узгодженню внутрішніх процесів [15]. Кожна клітина, тканина чи орган безперервно реагують на сигнали, змінюють свою активність і пристосовуються до нових умов. Саме ця здатність до внутрішнього впорядкування становить сутність природної регуляції.

Природні механізми регуляції формувалися протягом еволюції як відповідь на потребу зберігати стабільність у мінливому світі. Організм людини щодня стикається зі змінами температури, навантаженням, інфекціями, дефіцитом або надлишком поживних речовин, емоційним напруженням. Попри це, внутрішнє середовище залишається відносно сталим. Таке явище стало можливим завдяки взаємодії кількох головних систем контролю: нервової, ендокринної, імунної та клітинної [16]. Їхня узгоджена робота створює складну мережу саморегуляції, де кожен елемент впливає на інші.

Нервова система є найшвидшим механізмом регуляції в організмі. Вона функціонує через передачу електричних імпульсів і хімічних сигналів між клітинами, забезпечуючи майже миттєву реакцію на зміни середовища [17]. Завдяки нервовій регуляції людина може відсмикнути руку від гарячого предмета, змінити

частоту серцебиття під час фізичного навантаження або пристосувати дихання до нестачі кисню.

Особливістю нервової системи є точність і адресність впливу. Сигнал надходить саме до того органа чи структури, яка повинна відповісти. Центральна нервова система аналізує інформацію, що надходить від рецепторів, порівнює її з потребами організму і формує відповідь. Наприклад, коли температура тіла підвищується, центри терморегуляції активують потовиділення і розширення судин шкіри. Якщо ж температура знижується то запускаються механізми тремтіння та звуження судин.

Нервова регуляція є основою швидкої адаптації. Вона працює в секундах і хвилинах, дозволяючи організму негайно реагувати на небезпеку чи зміну умов. У цьому полягає її незамінна роль у підтриманні життя.

На відміну від нервової системи, гуморальна регуляція діє повільніше, але охоплює значно ширший спектр процесів. Вона здійснюється через гормони, які регулюють ріст, розвиток, обмін речовин, репродуктивну функцію, реакції на стрес, сон, апетит та безліч інших процесів. Наприклад, інсулін знижує рівень глюкози в крові, тиреоїдні гормони впливають на інтенсивність обміну речовин, адреналін готує організм до швидкої відповіді на загрозу.

Ендокринна система діє як хімічна мова організму, оскільки пов'язує між собою віддалені органи та координує їхню роботу. Якщо нервова система нагадує миттєве повідомлення, то гормональна довготривалу програму дії [18]. Саме завдяки гуморальній регуляції організм може не лише швидко реагувати, а й стратегічно перебудувати свою діяльність відповідно до тривалих потреб.

Не менш важливою є імунна система, яка забезпечує захист організму та підтримання внутрішньої цілісності. Її завдання полягає не лише у боротьбі з інфекціями, а й у розпізнаванні ушкоджених, старих або атипичних клітин. Імунітет по-

стійно здійснює контроль за тим, що є «своїм», а що потенційно небезпечним. Імунна регуляція включає роботу лейкоцитів, антитіл, цитокінів та інших сигнальних молекул. Вона запускає запалення при ушкодженні тканин, координує загоєння, формує пам'ять після перенесених інфекцій. Таким чином, імунна система є не лише оборонною, а й відновною структурою.

На ще глибшому рівні діє клітинна саморегуляція. Кожна клітина володіє власними механізмами контролю, вона регулює споживання енергії, синтез білків, поділ, відновлення ДНК, утилізацію пошкоджених структур. Клітина ніби має внутрішню програму стабільності. Якщо ці механізми порушуються, можуть виникати патології, зокрема онкологічні процеси.

Усі природні системи регуляції об'єднує зворотний зв'язок, який є спільним принципом та універсальним механізмом, за якого результат процесу впливає на сам процес, посилюючи або послаблюючи його [15]. Найпоширенішим є негативний зворотний зв'язок, що спрямований на повернення показника до норми. Якщо рівень глюкози підвищується, виділяється інсулін; якщо температура падає то активується теплопродукція. Такий тип регуляції забезпечує стабільність і є основою гомеостазу.

Позитивний зворотний зв'язок зустрічається рідше й використовується тоді, коли процес потрібно швидко завершити або посилити. Прикладом є скорочення матки під час пологів або згортання крові при ушкодженні судини. У цих випадках реакція наростає до досягнення кінцевого результату. Саме завдяки механізмам зворотного зв'язку організм не діє хаотично., а постійно співвідносить результат із метою, коригує власні дії та підтримує рівновагу. У цьому виявляється глибока логіка живих систем.

Отже, природні механізми регуляції являють собою багаторівневу та гармонійну систему контролю, у якій нервова регуляція забезпечує швидкість, ендок-

ринна тривалу координацію, імунна захист і відновлення, а клітинна внутрішню дисципліну кожної структурної одиниці. Об'єднані принципом зворотного зв'язку, ці механізми створюють умови для стабільного існування організму. Саме завдяки природній регуляції людина здатна жити, пристосовуватися, відновлюватися та зберігати цілісність у світі постійних змін. Це не просто сукупність фізіологічних процесів, а один із найвищих проявів організованості життя.

### **Підтримання гомеостазу терапевтичними засобами**

Життя людини залежить від здатності організму підтримувати сталість внутрішнього середовища. Коли температура тіла, артеріальний тиск, рівень глюкози, кислотно-лужний баланс чи водно-електролітний склад крові виходять за межі норми, виникає загроза нормальному функціонуванню клітин і органів [1]. У здоровому стані ці показники регулюються природними механізмами самоконтролю. Проте хвороба, травма, інфекція, інтоксикація або старіння можуть порушити природну рівновагу. Саме тоді терапевтичні засоби стають інструментом відновлення гомеостазу.

Сучасна медицина дедалі більше розглядає лікування не лише як боротьбу з конкретною хворобою, а як відновлення порушених механізмів регуляції. Лікарські препарати, інфузійна терапія, апаратна підтримка життєвих функцій, дієтичні заходи, реабілітація та цифрові технології є способи допомоги організму повернутися до стану рівноваги. Терапія, таким чином, є продовженням природної саморегуляції там, де власних ресурсів уже недостатньо.

Одним із головних терапевтичних засобів є лікарські препарати бо їх дія часто спрямована саме на корекцію порушених внутрішніх параметрів [19]. Наприклад, інсулін використовується для нормалізації рівня глюкози при цукровому діабеті. Антигіпертензивні препарати допомагають стабілізувати артеріальний тиск. Бронхолітики відновлюють

прохідність дихальних шляхів, а жарознижувальні засоби коригують надмірне підвищення температури.

Фармакотерапія є прикладом цілеспрямованого втручання в регуляторні процеси організму. Препарати можуть посилювати природну реакцію, блокувати надмірну активність певної системи або тимчасово заміщати дефіцит речовин. Однак ефективність медикаментів залежить від точності дозування, часу застосування та індивідуальних особливостей пацієнта.

Особливе місце у підтриманні гомеостазу займає інфузійна терапія, введення розчинів внутрішньовенно для корекції об'єму рідини, електролітного складу, кислотно-лужного стану або дефіциту поживних речовин [20]. Втрата води при блюванні, кровотечі, опіках чи інфекціях швидко порушує рівновагу організму, тому своєчасне введення рідини може врятувати життя.

Розчини натрію хлориду, глюкози, електролітні суміші, препарати крові або плазмозамінники допомагають стабілізувати кровообіг і забезпечити клітини необхідними речовинами. У критичних станах інфузійна терапія стає прямим способом відновлення умов існування тканин.

Коли організм тимчасово втрачає здатність самостійно забезпечувати життєво важливі функції, застосовуються апаратні терапевтичні засоби. Апарат штучної вентиляції легень підтримує газообмін при дихальній недостатності, кардіостимулятор нормалізує ритм серця, а діаліз замінює очищувальну функцію нирок, виводячи токсини та надлишок рідини. Такі методи особливо важливі в інтенсивній терапії. Вони не усувають причину хвороби безпосередньо, але створюють умови, за яких організм отримує час на відновлення. Фактично апаратна медицина тимчасово бере на себе окремі функції природної регуляції.

Підтримання гомеостазу неможливе без належного харчування, рухової активності та режиму відпочинку [21]. Лікувальні дієти використовуються при цукро-

вому діабеті, захворюваннях нирок, серцево-судинній патології, ожирінні, алергіях. Вони допомагають зменшити навантаження на органи та скоригувати обмін речовин. Фізична активність покращує кровообіг, чутливість тканин до інсуліну, роботу серця і легенів. Сон і психоемоційна рівновага впливають на гормональний фон та імунну систему. Таким чином, навіть немедикаментозні засоби можуть бути потужним терапевтичним інструментом підтримання внутрішньої стабільності.

У XXI столітті терапевтична допомога дедалі більше спирається на цифрові системи контролю [22]. Сенсори глюкози, смарт-пристрої, монітори серцевого ритму, програми нагадування про прийом ліків, системи телемедицини підвищують точність і безперервність лікування. Такі засоби дозволяють виявляти небезпечні зміни ще до розвитку гострого стану. Наприклад, автоматичний контроль глюкози може попередити гіпоглікемію, а дистанційний моніторинг серця вчасно виявити аритмію. Це змінює саму модель терапії: від епізодичного лікування до постійного супроводу здоров'я.

Таким чином, підтримання гомеостазу терапевтичними засобами є однією з центральних цілей сучасної медицини. Лікарські препарати, інфузійна терапія, апаратна підтримка, лікувальне харчування та цифрові технології спрямовані на збереження внутрішньої стабільності організму тоді, коли природні механізми ослаблені або перевантажені.

Попри великі можливості медицини, жоден терапевтичний засіб не може повністю замінити природні механізми саморегуляції. Ліки мають побічні ефекти, апарати залежать від технічної справності, а алгоритми можуть не врахувати всі індивідуальні особливості людини. Тому головним завданням сучасної терапії є не підміна організму, а допомога йому відновити власну здатність до рівноваги. Терапія майбутнього дедалі більше орієнтуватиметься не лише на усунення симптомів, а на точне керування життєвими параметрами людини. У цьому полягає нове ро-

зуміння лікування, допомогти організму повернутися до гармонії, у якій можливе здоров'я, відновлення і повноцінне життя.

### **Штучні алгоритми підтримання гомеостазу**

Коли природні механізми саморегуляції організму послаблюються або втрачають здатність повноцінно виконувати свої функції, людина звертається до науки і техніки. Саме тоді виникає потреба у створенні штучних алгоритмів підтримання гомеостазу, здатних контролювати життєво важливі показники, вчасно реагувати на зміни та допомагати організму зберігати рівновагу. Якщо природа формувала свої регуляторні механізми мільйонами років еволюції, то сучасна медицина намагається відтворити ці принципи засобами інженерії, електроніки та цифрових технологій.

Штучний алгоритм у медицині є не тільки комп'ютерна програма, а й впорядкована система дій, у якій поєднуються вимірювання, аналіз, прийняття рішення та лікувальна відповідь [23]. За своєю логікою вона нагадує природний механізм зворотного зв'язку: виявити відхилення, оцінити його значення, обрати відповідь і повернути систему до норми. Саме тому сучасна терапія дедалі більше наближається до біологічної моделі саморегуляції.

Одним із найяскравіших прикладів штучної підтримки гомеостазу є медичні пристрої автоматичного контролю. Вони працюють там, де організм тимчасово або постійно не справляється самостійно. Кардіостимулятор підтримує правильний ритм серця, коли природна провідна система ослаблена. Інсулінова помпа автоматично подає потрібну дозу гормону при цукровому діабеті, компенсуючи порушення роботи підшлункової залози. Апарат штучної вентиляції легень бере на себе функцію дихання, коли легені не можуть забезпечити газообмін.

Особливість таких пристроїв полягає в тому, що вони не лише замінюють втрачену функцію, а й постійно реагують на

зміни стану організму. Вони працюють за принципом безперервного циклу: вимірювання — оцінка — дія [24]. Таким чином, техніка перестає бути зовнішнім інструментом і стає частиною регуляторної системи пацієнта.

Жоден алгоритм не може працювати без інформації. Тому особливого значення набувають цифрові системи моніторингу, які цілодобово збирають дані про стан людини. У сучасних лікарнях датчики контролюють пульс, артеріальний тиск, насичення крові киснем, температуру тіла, частоту дихання, рівень глюкози. У домашніх умовах ці функції виконують смарт-годинники, портативні тонометри, глюкометри та інші пристрої персональної медицини. Цінність таких систем полягає не лише у фіксації показників, а у здатності виявляти тенденції. Людське око бачить окреме число, тоді як алгоритм помічає поступове погіршення, ризик кризи чи наближення ускладнення. Це змінює саму логіку медицини: від реагування на вже наявну проблему до її раннього попередження. У цьому сенсі моніторинг стає новою формою профілактики.

Одним із найскладніших завдань медицини завжди було визначення правильної дози препарату. Надто мала доза може бути неефективною, надто велика — небезпечною. Саме тому алгоритми дозування лікарських засобів стали важливим напрямом сучасної терапії.

Сьогодні комп'ютерні системи враховують масу тіла пацієнта, вік, функцію нирок і печінки, супутні хвороби, результати аналізів та навіть індивідуальні генетичні особливості. На основі цих даних вони допомагають лікарю обирати оптимальний режим лікування. Особливо важливо це в реанімації, онкології, ендокринології, анестезіології, де помилка в дозуванні може мати критичні наслідки.

Таким чином, терапія поступово переходить від усереднених схем до персоналізованої точності. Ліки перестають бути стандартним засобом і стають частиною індивідуального алгоритму підтри-

мання рівноваги конкретного організму.

### **Підтримання гомеостазу людини алгоритмами штучного інтелекту**

Найновішим етапом розвитку штучних алгоритмів є використання штучного інтелекту (ШІ). Якщо звичайна програма працює за наперед заданими правилами, то інтелектуальна система здатна навчатися на великих масивах даних, виявляти приховані закономірності та пропонувати рішення в складних ситуаціях [25].

У терапії ШІ уже використовується для прогнозування ускладнень, аналізу медичних зображень, підбору лікування, контролю хронічних захворювань і підтримки лікарських рішень. Наприклад, система може передбачити ризик серцевої недостатності ще до появи явних симптомів або спрогнозувати коливання рівня глюкози в пацієнта з діабетом.

Проте роль ШІ не полягає у заміні лікаря, а його справжнє призначення посилення можливостей медицини, допомога у складному виборі та робота з інформацією, обсяг якої перевищує людські можливості. Майбутнє терапії, ймовірно, полягатиме у співпраці лікаря, пацієнта та цифрового інтелекту.

ШІ у медицині працює як система аналізу великих масивів даних. Людський організм постійно генерує інформацію: серцевий ритм, частота дихання, температура, результати аналізів, показники сну, фізична активність. Такі сучасні носимі пристрої як смартгодинники, фітнес-браслети, сенсори безперервного моніторингу дозволяють збирати ці дані майже безперервно. Алгоритми машинного навчання здатні виявляти приховані закономірності, які важко помітити людині, та прогнозувати зміни стану організму ще до появи явних симптомів [26].

Одним із найвідоміших прикладів підтримання гомеостазу є контроль рівня глюкози при цукровому діабеті. У здоровому організмі підшлункова залоза автоматично регулює концентрацію цукру в крові. У хворих на діабет цю функцію частково можуть виконувати інтелектуальні

системи: сенсор вимірює рівень глюкози, алгоритм аналізує динаміку показників, а інсулінова помпа автоматично подає необхідну дозу препарату. Такі системи інколи називають “штучною підшлунковою залозою”. Вони значно знижують ризик гіпоглікемії та покращують якість життя пацієнтів.

Не менш важливою є роль приладів у підтриманні серцево-судинного гомеостазу, які аналізують електрокардіограми, коливання пульсу, артеріальний тиск та варіабельність серцевого ритму. На основі цих даних система може виявити ранні ознаки аритмії, ішемії, серцевої недостатності чи перевантаження організму [27]. У майбутньому такі програми можуть не лише попереджати лікаря, а й автоматично коригувати режими фізичної активності, сну та прийому ліків.

Ще одним перспективним напрямом є регуляція психоемоційного стану [28]. Хронічний стрес порушує гормональний баланс, роботу серця, імунної системи та сну, ШІ можуть аналізувати голос, міміку, поведінкові зміни, показники пульсу й дихання, визначаючи рівень тривоги чи перевтоми. Після цього система пропонує дихальні вправи, режим відпочинку, фізичну активність або звернення до фахівця. Таким чином підтримується не лише фізичний, а й психічний гомеостаз.

Особливе значення має використання ШІ в інтенсивній терапії. У відділеннях реанімації стан пацієнта може змінюватися щохвилини. Алгоритми здатні безперервно аналізувати десятки показників одночасно: тиск, сатурацію, температуру, діурез, біохімічні дані. Якщо система помічає ознаки сепсису, дихальної недостатності чи критичного падіння тиску, вона негайно подає сигнал медичному персоналу. Це дозволяє швидше реагувати та зберігати життєво важливу рівновагу організму.

Попри великі можливості, застосування ШІ має певні ризики. Алгоритми залежать від якості даних, можуть помилятися або працювати неточно для окремих груп пацієнтів. Існують також такі

етичні питання як конфіденційність медичної інформації, відповідальність за рішення системи, збереження ролі лікаря. Тому ШІ повинен розглядатися не як заміна медичного працівника, а як інструмент підтримки клінічних рішень.

Отже, алгоритми ШІ відкривають нову епоху в підтриманні гомеостазу людини, оскільки можуть безперервно спостерігати за фізіологічними параметрами, передбачати порушення рівноваги та допомагати відновлювати нормальний стан організму. У перспективі медицина стане більш персоналізованою, профілактичною та точною, а ШІ перетвориться на важливого союзника людини у збереженні здоров'я.

Доцільно розмежувати роль ШІ на два основні напрями, як інструмент та як терапевтичний агент. Таке розділення важливе, оскільки в обох випадках використовується одна й та сама обчислювальна логіка аналізу даних, однак ступінь автономності, характер впливу на організм і клінічна відповідальність суттєво відрізняються [29]. Обидва напрями мають спільну мету як-от підтримання гомеостазу шляхом виявлення відхилень, прогнозування ризиків та вибору оптимальної корекції. Проте один із них допомагає людині ухвалювати рішення, а інший здатний самостійно реалізовувати лікувальну дію.

ШІ як інструмент є системами підтримки клінічних рішень, аналітики або моніторингу, яка не здійснює прямого лікувального впливу, а надає інформацію лікарю чи пацієнту. До таких систем належать: аналіз електрокардіограм і виявлення аритмій, прогноз ризику інфаркту чи інсульту, автоматичне виявлення змін у лабораторних показниках, контроль рівня глюкози та попередження про небезпеку, цифрові поради щодо режиму харчування, сну, фізичної активності та системи підтримки вибору лікарського засобу. У цьому випадку ШІ працює як інтелектуальний помічник, що розширює можливості лікаря. Він аналізує великі обсяги даних швидше за людину, знахо-

дять приховані закономірності та сигналізує про ризики.

Його роль у підтриманні гомеостазу полягає в наступному: раннє виявлення порушень, прогнозування декомпенсації, допомога у виборі терапії, безперервний моніторинг життєвих показників. Тобто ШІ-інструмент не лікує сам, а допомагає зберігати рівновагу через інформацію.

ШІ як терапевтичний агент є системою, яка не лише аналізує дані, а й самостійно реалізує лікувальний вплив або безпосередньо керує ним у реальному часі [30]. Прикладами можуть бути: замкнена система “штучна підшлункова залоза”, що сама дозує інсулін, адаптивні кардіостимулятори, які змінюють режим стимуляції залежно від стану пацієнта, інтелектуальні системи вентиляції легень, роботизовані реабілітаційні системи з адаптацією навантаження та нейростимулятори, які автоматично реагують на патологічну активність мозку. Тут ШІ виступає вже не радником, а активним учасником терапії та його роль у підтриманні гомеостазу наступна: автоматична корекція фізіологічних параметрів, компенсація втраченої функції органа, швидка реакція на відхилення без затримки та безперервне заміщення природного регуляторного механізму. Тобто ШІ-агент не лише оцінює рівновагу, а безпосередньо підтримує її.

Попри різницю в ролях, ШІ-інструменти та ШІ-терапевтичні агенти мають спільну функціональну основу. Їх об'єднує орієнтація на стабільність внутрішнього середовища, оскільки обидва типи систем спрямовані на збереження життєво важливих показників у межах норми. Їх робота здійснюється через зворотний зв'язок, де дані збираються, аналізуються та формується реакція. Обидві системи здатні працювати тривалий час без перерв та враховувати індивідуальні особливості конкретного пацієнта. Вони часто попереджають кризу ще до її розвитку. Таким чином, обидва напрями є штучними формами підтримання гомеостазу.

Основна відмінність між ШІ як

інструментом і ШІ як терапевтичним агентом полягає у рівні автономності та характері впливу на організм. Якщо ШІ-інструмент переважно аналізує дані, прогнозує ризики та допомагає людині приймати клінічні рішення, то ШІ як терапевтичний агент здатний самостійно реалізовувати коригувальні дії для підтримання гомеостазу. Отже, перший виконує допоміжну інформаційну функцію, тоді як другий стає активним учасником лікувального процесу.

Отже, біомедично ШІ-інструмент можна порівняти з очима та аналітичним розумом медицини, тоді як ШІ-терапевтичний агент це вже нова штучна регуляторна функція організму. Перший допомагає зрозуміти, що рівновага порушується. Другий втручається, щоб її відновити.

### **Переваги та ризики штучних алгоритмів**

Штучні алгоритми виникли як відповідь на ті ситуації, коли природна регуляція вже не справляється і їх головною перевагою є точність і керованість. Машина здатна безперервно контролювати показники, не втомлюючись і не втрачаючи уваги. Вона може реагувати швидше за людину та виконувати розрахунки, недоступні для звичайного клінічного спостереження. Ще однією перевагою є можливість заміщення втраченої функції. Кардіостимулятор підтримує серцевий ритм, інсулінова помпа регулює рівень глюкози, апарат вентиляції забезпечує дихання. У багатьох випадках саме штучна система рятує життя там, де природні механізми вже виснажені.

Проте штучні алгоритми несуть і певні ризики. Вони залежать від технічної справності, електроживлення, якості датчиків і правильності програмного забезпечення. Помилка в налаштуванні або збій системи може мати серйозні наслідки. Більш того, жоден алгоритм не здатний повністю врахувати всю складність людського організму, його емоційний стан, індивідуальні особливості чи непередбачувані реакції.

Існує також етичний аспект [32]. Чим

більше рішень передається автоматизованим системам, тим гострішим стає питання відповідальності, конфіденційності медичних даних та меж втручання технологій у життя людини.

Проте, порівняння природної та штучної регуляції показує, що вони не є суперниками. Природні механізми залишаються основою життя, а штучні алгоритми засобом підтримки там, де ця основа ослаблена. Природа дає системі гнучкість, самовідновлення і цілісність, а техніка додає точність, швидкість і додаткові можливості контролю.

Майбутнє медицини полягає не у виборі між природним і штучним, а в їх гармонійному поєднанні. Найкращий результат досягається тоді, коли технологія не замінює організм, а допомагає йому відновити власну здатність до рівноваги. Власне, у цьому полягає сучасне розуміння терапії як мистецтва підтримувати гомеостаз.

### **Перспективи розвитку штучного інтелекту у підтриманні гомеостазу людини**

Медицина XXI століття поступово відходить від уявлення про хворобу як ізольоване порушення окремого органа. Натомість формується новий підхід, у центрі якого стоїть людина як цілісна біологічна система. Такий погляд безпосередньо пов'язаний із концепцією гомеостазу, адже сталість внутрішнього середовища забезпечується не роботою одного органа, а узгодженою взаємодією численних регуляторних механізмів. Саме тому сучасна наука дедалі більше звертається до системної медицини, напряму, що розглядає здоров'я як динамічну форму гомеостазу, тобто стан рівноваги складної мережі внутрішніх взаємодій, здатної постійно адаптуватися до зовнішніх і внутрішніх викликів [25-27]. Системна медицина поєднує досягнення біології, генетики, інженерії, інформатики та клінічної практики. Її мета полягає не лише у лікуванні вже наявної хвороби, а й у передбаченні ризиків, ранньому вияв-

ленні порушень і точному керуванні процесами відновлення гомеостазу. Такий підхід переводить медицину з реактивного рівня на превентивний та персоналізований.

Майбутнє цього напряму пов'язане з біоінженерними технологіями, персоналізованим лікуванням та тісною взаємодією людини з цифровими системами контролю. Штучні сенсори, алгоритми моніторингу, інтелектуальні терапевтичні системи й автоматизовані пристрої дедалі більше виконують функцію допоміжної підтримки гомеостазу там, де природні механізми ослаблені.

Отже, сучасна системна медицина є новим етапом розвитку вчення про гомеостаз, у якому здоров'я розуміється як керована динамічна рівновага, а лікування — як науково обґрунтоване відновлення порушених регуляторних процесів цілісного організму.

Зі свого боку, розвиток ШІ у сфері підтримання гомеостазу людини відкриває нові можливості для медицини майбутнього. Якщо сьогодні такі системи переважно використовуються для моніторингу окремих показників здоров'я, то в найближчі роки вони можуть перетворитися на комплексні персональні платформи управління фізіологічним станом організму. Головною перспективою цього напряму є перехід від реактивної медицини, яка лікує вже наявне захворювання, до превентивної медицини, що попереджає порушення ще до появи симптомів.

Однією з найважливіших перспектив є створення систем безперервного індивідуального моніторингу здоров'я. Носимі сенсори нового покоління зможуть постійно контролювати температуру тіла, артеріальний тиск, рівень глюкози, насичення крові киснем, гормональні показники, якість сну та рівень стресу. Алгоритми ШІ аналізуватимуть ці дані в режимі реального часу та миттєво виявлятимуть найменші відхилення від норми.

Не менш перспективним напрямом

є розвиток автономних систем замкненого циклу керування, які не лише визначатимуть проблему, а й автоматично реагуватимуть на неї. Наприклад, інсулінові помпи вже сьогодні частково виконують функцію штучної підшлункової залози. У майбутньому можуть з'явитися системи автоматичного регулювання артеріального тиску, дихальної підтримки, корекції водно-сольового балансу або контролю больового синдрому.

Великі перспективи має створення цифрового двійника людини, віртуальної моделі організму, яка відобразить індивідуальні фізіологічні процеси пацієнта. Така модель дозволить прогнозувати реакцію організму на стрес, навантаження, зміну способу життя або лікування ще до реального втручання. Це стане основою персоналізованої медицини нового покоління.

ШІ також може суттєво змінити підхід до лікування хронічних захворювань. Для пацієнтів із діабетом, серцевою недостатністю, гіпертонічною хворобою, бронхіальною астмою чи неврологічними порушеннями алгоритми зможуть прогнозувати загострення, рекомендувати корекцію терапії та попереджати лікаря про ризики. Це зменшить кількість госпіталізацій і покращить якість життя пацієнтів.

Особливого значення набуде інтеграція ШІ з нейротехнологіями. У майбутньому інтелектуальні нейроінтерфейси можуть допомагати регулювати сон, рівень тривожності, когнітивні функції та навіть окремі гормональні процеси через вплив на нервову систему. Це відкриває нові перспективи у відновній медицині та психофізіології.

Ще одним важливим напрямом стане домашня медицина. Розумні системи зможуть працювати як персональний медичний асистент удома, що дозволить контролювати стан літніх людей, нагадувати про ліки, фіксувати небезпечні зміни самопочуття, викликати допомогу у критичних ситуаціях. Це особливо актуально в умовах старіння населення багатьох

країн.

Водночас розвиток цієї галузі потребує вирішення низки таких проблем як точність алгоритмів, захист медичних даних, етичний контроль та юридична відповідальність. Без належного регулювання навіть найкращі технології можуть створювати ризики. Тому майбутнє цього напряму залежить не лише від технічного прогресу, а й від довіри суспільства.

Майбутня медицина дедалі більше нагадуватиме складну систему партнерства між біологією, технологіями та свідомим вибором самої людини. Її головна мета полягатиме не лише у боротьбі з хворобами, а у підтриманні гармонійної рівноваги організму протягом усього життя. Саме в цьому і проявляється нове розуміння гомеостазу як керованого, динамічного та персоналізованого процесу.

### Література

1. Hall J. E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. — 14th ed. — Philadelphia: Elsevier, 2021. — 1152 p.
2. Campbell N. A., Urry L. A., Cain M. L. et al. Campbell Biology. — 12th ed. — New York: Pearson, 2020. — 1488 p.
3. Russell S.; Norvig P. Artificial Intelligence: A Modern Approach. — 4th ed. — Boston: Pearson, 2020. — 1152 p.
4. Wiener, N. Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine. MIT Press. 1948. — 237 p.
5. Ashby, W. R. An Introduction to Cybernetics. Chapman & Hall. 1956. — 436 p.
6. Sayama, H. et al. Modeling complex systems with adaptive networks. arXiv. — 2013. — 1301. 2561.
7. Cannon, W. B. The Wisdom of the Body. New York: W. W. Norton & Company, 1932..
8. Sterling, P., and J. Eyer. "Allostasis: A New Paradigm to Explain Arousal Pathology." In Handbook of Life Stress, Cognition and Health, edited by S. Fisher and J. Reason, New York: John Wiley & Sons, 1988. 629–649.
9. McEwen, B. S. Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. New England Journal of Medicine. 1998) — 338 (3) 171–179.
10. McEwen, B. S., and J. C. Wingfield. The Concept of Allostasis in Biology and Biomedicine. Hormones and Behavior 2003. — 43 (1). — 2–15.

11. Widmaier E. P., Raff H., Strang K. T. Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function. — 16th ed. — New York: McGraw-Hill, 2019. — 800 p.
12. Goldstein, D. S., and B. S. McEwen. Allostasis, Homeostats, and the Nature of Stress. *Stress*. 2002. — 5 (1). — 55–58.
13. European Society of Cardiology. ESC Clinical Practice Guidelines. Brussels: ESC, latest editions.
14. Sackett, D. L., W. M. C. Rosenberg, J. A. Muir Gray, R. B. Haynes, and W. S. Richardson. Evidence Based Medicine: What It Is and What It Isn't. *BMJ*. 1996. — 312 (7023). — 71–72.
15. Hall J. E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. — 14th ed. — Philadelphia: Elsevier, 2021. — 1152 p.
16. Silverthorn D. U. Human Physiology: An Integrated Approach. — 8th ed. — New York: Pearson, 2019. — 960 p.
17. Purves D., Augustine G., Fitzpatrick D. et al. Neuroscience. — 7th ed. — New York: Oxford University Press, 2018. — 960 p.
18. Alberts B., Johnson A, Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell. — 7th ed. — New York: Garland Science, 2022. — 1728 p.
19. Jameson J. L., Fauci A. S., Kasper D. L. et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. — 21st ed. — New York: McGraw-Hill, 2022. — 4048 p.
20. Marino P. L. The ICU Book. — 4th ed. — Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014. — 992 p.
21. Kumar V., Abbas A., Aster J. Robbins. Pathologic Basis of Disease. — 10th ed. — Philadelphia: Elsevier, 2020. — 1392 p.
22. Topol E. J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. — *Nature Medicine*, 2019. — 25. — P. 44–56.
23. Bronzino J. D., Peterson D. R. The Biomedical Engineering Handbook. — 4th ed. — Boca Raton: CRC Press, 2015. — 3000 p.
24. Webster J. G. Medical Instrumentation: Application and Design. — 5th ed. — Hoboken: Wiley, 2020. — 736 p.
25. Topol E. Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. — New York: Basic Books, 2019. — 400 p.
26. Ong C.S., Burattini L., Schena S. Editorial: Artificial intelligence in human physiology. *Frontiers in Physiology*, 2022. — 18 (13). — 1075819
27. Zhang A et al. Leveraging physiology and artificial intelligence to deliver advancements in health care. *Physiological Reviews*, 2023. — 103 (4). — 2423-2450.
28. Trasca D.-M. et al. Artificial Intelligence in Biomedicine: A Systematic Review from Nanomedicine to Neurology and Hepatology. *Pharmaceutics*, 2025. — 17 (12). — 1564.
29. Головенко М. Я., Ларіонов В. Б. Штучний інтелект як об'єкт інформаційної фармакології: межа між допоміжним інструментом і лікувальним фактором. *Artificial Intelligence*. 2026. № 1. С. 98-116.
30. Головенко М.Я. Алгоритмічна фармакологія: від фармакотерапії до терапії алгоритмами. *Вісник НАН України*. 2026. № 4. С. 15–27. <https://doi.org/10.15407/vsn2026.04.015>.
31. Hood L., Flores M. A Personal View on Systems Medicine and the Emergence of Proactive P4 Medicine. *New Biotechnology*. — 2012. — Vol. 29 (6). — 613–624.
32. Loscalzo J., Barabási A-L. Systems Biology and the Future of Medicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. — 2011. — 3 (6). — 619–627.
33. Hood L., Flores M. A Personal View on Systems Medicine and the Emergence of Proactive P4 Medicine. *New Biotechnology*. — 2012. — 29 (6). — 613–624.

*Вперше надійшла до редакції 15.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні  
редакційної колегії після рецензування*

## ФІЛОСОВСЬКІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ

**Котюжинська С.Г., Кобилянський М.В.**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

## PHILOSOPHICAL ASPECTS OF CLINICAL THINKING

**Kotiuzhynska S.G., Kobylianskyi M.V.**

*Odessa National Medical University*

### *Authors Information*

*Котюжинська С. Г. (Kotiuzhynska S.G.), <https://orcid.org/0000-0001-5938-0130>*

*Кобилянський М.В., (Kobylianskyi M.V.) <https://orcid.org/0009-0007-1712-3057>*

### **Summary / Резюме**

The dialectical approach to cognition plays an extremely important role in medicine. In no other scientific discipline are the integrity and unity of the processes and phenomena under study as decisive as in the study of the human organism in its functioning state. In modern medicine, the systematic approach has become the philosophical and methodological foundation for its development.

Today, clinical thinking without the application of the basic principles, laws and categories of materialist dialectics is practically impossible. Clinical thinking is based on theoretical and creative thinking. It appeals not to a single function, but to a holistic process. Clinical thinking cannot be limited to the framework of diagnostic thinking, as its task is multifunctional. It is not only a form of cognition, but also a form of determining practical action.

The article considers the features of clinical thinking as a specific process of dialectical thinking, which gives integrity and completeness to medical knowledge, allowing the doctor to delve into the patient's health problems, identify the essence of the pathological process, and establish the relationship between the symptoms of the disease and the internal changes taking place in the body. The concepts on which our thinking is based are static and discrete in comparison with the reality they characterise. The logical and methodological capabilities of clinical thinking allow us to consider a disease from different, often contradictory symptoms and syndromes, and then synthesise them into a single picture — a diagnosis that determines the doctor's qualifications and the success of their professional activity.

**Keywords:** *clinical thinking, dialectics, logic, disease, pathological process, diagnosis.*

Для медицини діалектичний підхід у пізнанні відіграє надзвичайно важливу роль. У жодній науковій дисципліні цілісність і єдність досліджуваних процесів і явищ не є настільки визначальними, як при вивченні людського організму в його функціонуючому стані. У новітній медицині системний підхід перетворився на філософсько-методологічний фундамент її розвитку.

На сьогодні клінічне мислення без застосування основних принципів, законів і категорій матеріалістичної діалектики стає практично неможливим. Клінічне мислення має у своїй основі теоретичне та творче мислення. Воно апелює не до однієї окремо взятої функції, а до цілісного процесу. Клінічне мислення не може обмежува-

тись тільки рамками діагностичного мислення, так як його задача багатофункціональна. Воно не тільки форма пізнання, але і форма визначення практичної дії.

Розглянуто особливості клінічного мислення як специфікованого процесу діалектичного мислення, що надають цілісність і завершеність медичним знанням, що дозволяє лікарю вникати в проблеми здоров'я пацієнта, виокремлювати суть патологічного процесу, встановлювати взаємозв'язок між симптомами захворювання і внутрішніми змінами, що протікають в організмі. Поняття, на які спирається наше мислення, є статичними і дискретними в порівнянні з дійсністю, яку вони характеризують. Логіко-методологічні можливості клінічного мислення дозволяють розглянути хворобу з різних, часто протилежних симптомів і синдромів, а потім синтезувати їх в єдину картину — діагноз, що визначає кваліфікацію лікаря і успіхи його професійної діяльності.

**Ключові слова:** клінічне мислення, діалектика, логіка, хвороба, патологічний процес, діагноз.

В основі технічних інновацій та відкриттів у медицині лежить вміння незалежно та самостійно мислити, ставити питання, оцінювати альтернативи, розробляти подальші напрямки наукових досліджень, які розвиваються під час формування навичок клінічного мислення. Ядром клінічного мислення є здатність до розумового побудови синтетичної і динамічної картини хвороби, переходу від сприйняття зовнішніх проявів захворювання до відтворення його внутрішнього перебігу — патогенезу. Розвиток здатності до аналізу і синтезу фактів, моделювання конкретної ситуації та системне мислення надають загального сенсу нерідко роз'єднаним фактам і спрямовують на пошуки закономірностей — саме це лежить в основі становлення клінічного мислення як специфікованого процесу діалектичного мислення, що надає цілісності та завершеності медичним знанням [1,2]. Клінічне мислення необхідне не тільки для постановки діагнозу захворювання, але і для призначення лікування, обґрунтування прогнозу та визначення профілактичних заходів.

При цьому складність навчання клінічному мисленню визначається тим, що воно має не тільки репродуктивну (основану на логіці), але й творчу сутність. Практична і теоретична необхідність осмислення клінічного мислення як творчого мислення обумовлює актуальність теми

даного дослідження.

Відповідно до заявленої проблематики **метою** було дослідження специфіки клінічного мислення як діалектичної методології лікарської практики.

**Основна частина.** Слід зазначити, що існуючі підходи до розуміння клінічного мислення базуються на різній методології інтерпретації категорії «здоров'я».

В академічній медицині категорія «здоров'я» визначається як відсутність хвороби або патології окремо взятого органу або системи органів, а «терапія — боротьба з руйнівними силами організму» за допомогою стандартних засобів лікування даної патології [3]. У даному випадку клінічний діагноз фактично прирівнюється до нозологічного діагнозу і ним вичерпується, хоча загальновідомо, що одне і те ж захворювання у різних людей може протікати по-різному і, в ряді випадків, здатне виконувати компенсаторні функції при наявності інших патологій. «Боротьба з руйнівними силами організму», в цьому випадку, стає боротьбою не з хворобою, а з адаптивними можливостями організму» [4].

Відповідно до міждисциплінарного підходу, здоров'я розглядається як динамічна рівновага протилежних сил всередині організму та між людиною і її зовнішнім середовищем. Терапія, відповідно, розуміється як посилення творчих або відновлювальних сил людини на тлі

одночасного придушення «руйнівних тенденцій» організму [4]. Оптимальний клінічний діагноз повинен виходити за рамки нозологічного діагнозу шляхом усвідомлення лікарем динаміки розвитку стану пацієнта, яка залежить не тільки від організму, але й від прагнень самої людини та її зовнішнього середовища. Оскільки нозологічний діагноз повинен бути переосмислений, в момент виявлення індивідуальних особливостей стану пацієнта, логіка лікарського мислення повинна поступатися місцем інтуїції. В силу цього слід зробити висновок, що мислення лікаря повинно носити творчий характер.

Для того, щоб теоретично ввести алгоритми творчого мислення і формалізувати процедури інтуїтивного осмислення, необхідно уточнити зміст поняття «хвороба».

Традиційно, розглядаючи категорію хвороби, медики звертаються до поняття «нозологічної одиниці». Нозологія є найважливішим розділом теорії медицини, включає в себе вчення про хворобу, діагноз, етіологію і патогенез, а також загальні принципи лікування і профілактики хвороб [2,4]. Однак клініцисти вбачають іноді в нозологічній одиниці надмірно абстрактне поняття. При цьому слід звернути увагу на те, що все розмаїття клінічних картин неможливо звести до певних нозологічних форм, що не відповідають клінічним образам, які клінічно протікають у вигляді поліморфних симптомокомплексів або синдромів.

Слід особливо відзначити, що категорія хвороби — це об'ємне поняття, що включає в себе аспекти значення хвороби різної природи, різних рівнів (соматичні, психічні), а також соціальний і духовний контекст її розвитку. Так, в загальній патології хвороба визначається через триаду патологічної реакції, патологічного процесу і патологічного стану, тобто через заперечення норми життєдіяльності, в той час як нозологічна одиниця (форма) фіксує найтипівші форми патологій на основі встановлених причин, ме-

ханізмів розвитку і характерних клініко-морфологічних проявів, в той час, як хвороба має на увазі не тільки типове, але і атипове [5]. Атиповий характер хвороби формується на основі індивідуальних адаптивних можливостей організму.

Проте клініцисту необхідно зрозуміти, що з цими знаннями робити і як вони можуть приносити йому користь. Так, лікар зобов'язаний в індивідуальному конкретному випадку пацієнта утримувати в голові той факт, що він має справу з живою, що розвивається в кожен момент часу, самоорганізованою і саморозвиваючою цілісною нелінійною системою, всередині якої захворювання знаходиться в процесі становлення і, одночасно, ментального її подолання або поглиблення. Хвороба динамічна в розвитку, отже, не завжди її можна подумати виключно логічно.

Клінічний діагноз неможливо поставити за допомогою вирішення математичного рівняння, хвороба — це не сума клінічних ознак. Пояснення атипового характеру хвороби слід шукати не в патології та її зв'язку з явними і неявними ознаками (наявність патології не завжди властива хворобі), а — в адаптивних характеристиках організму.

Анітрохи не применшуючи важливості інноваційних методів у медицині, правомірно стверджувати, що клініцистам необхідно підвищувати статус клінічного мислення через вивільнення його логічної (творчої) доміанти.

Логічний шлях обробки інформації — це виокремлення знайомих асоціативних зв'язків, якими можна надалі користуватися. Перший етап постановки діагнозу — збір анамнезу — дозволяє лікарю інтуїтивно, на рівні довербальних понять, уявити цілісний образ захворювання. На цьому етапі хвороба для лікаря, а також сам пацієнт, набувають метафоричного значення.

Наступний етап — перехід шляхом аналізу до абстрактного (диференціального) рівня постановки діагнозу — це те,

що змушує лікаря віддати перевагу одному діагнозу перед іншим і змушує вирішити, які дослідження найбільш важливі для підтвердження цього, а не просто перераховувати будь-які (або всі) диференціальні діагнози при болю в грудях і замовляти всі можливі дослідження.

Лікарю шляхом синтезу необхідно знайти ту нозологічну форму, яка найбільше відповідає даному конкретному захворюванню, що є наслідком органопатологічного та органолокалістичного принципів виявлення хвороби. У даному випадку ми бачимо логічний шлях виявлення знайомих асоціативних зв'язків у вигляді симптомів і синдромів, які утворюють певну нозологічну форму.

Цей етап клінічного діагнозу характеризується виявленням клінічної тріади: симптом — синдром — нозологічна одиниця. Симптом визначає одиничне в хворобі, є критерієм патогенетичного обґрунтування нозологічної форми, виділяється штучно, набуває діагностичного значення тільки в складі цілого вищого порядку — синдрому. Синдром визначає особливе в хворобі, є критерієм етіології та патогенезу. Нозологічна одиниця — визначає типове (загальне) в конкретному захворюванні, є критерієм клініко-морфологічної картини [6].

Нозологічна одиниця може існувати на рівні уявлення, будучи чуттєво спостережуваною картиною хвороби. На рівні уявлення нозологічна форма є здійсненням першого етапу клінічного мислення і творчості, оскільки являє собою певний образ, синкретичну тотожність проявів захворювання. І вже на другому етапі клінічної творчості нозологія виходить на рівень поняття, істотної та сутнісної спільності, конкретної тотожності різного, що відтворюється в мінливих, змінних феноменах хвороби.

Однак в реальності хвороба не являє собою всіх ознак нозологічної форми, тому наступний етап клінічного діагнозу — виявлення міри індивідуального відхилення від нозології [4].

Особливе в перебігу захворювання можна представити у вигляді незнайомих суперечливих асоціативних зв'язків, які контактують зі знайомими зв'язками, і характер цих зв'язків необхідно визначити, включивши в роботу інтелекту інтуїцію, засновану, звичайно, на досвіді довгих років роботи, а значить — на наповненості предметом.

Схоже, якщо взяти до уваги той факт, що хвороба людини є індивідуальним процесом, то лікарська інтуїція має дуже хиткі наукові підстави. Так, у багатьох творча складова клінічного мислення викликає явне відторгнення. Саме тому, намагаючись подолати уявну ненауковість, медицина робить успішні спроби захистити себе від невизначеності процесу лікарської інтуїції і змінити в принципі її концепцію, забравши пальму першості у процесу клінічного діагностування і вручивши її інноваційним методам.

При цьому критерієм науковості факту є статистика, об'єктивність, достовірність, репрезентативність. Факт відповідає всім цим критеріям, якщо він виявлений за допомогою лабораторних, інструментальних методів. У даному випадку це рандомізовані контрольовані дослідження, які можуть дати клініцисту широке поле для творчості за допомогою використання методів аналізу, синтезу, критичного мислення. Оскільки патологія людини гетерогенна, важко очікувати, що великі рандомізовані клінічні випробування забезпечать розуміння всіх варіантів хвороб людини як в області діагностики, так і в області лікування захворювань. Навіть у тих випадках, коли є результати рандомізованих клінічних випробувань, метааналізів і досліджень «випадок — контроль», лікар повинен оцінювати і обмірковувати можливість їх застосування до свого пацієнта. Але і до подібного роду фактів необхідно підходити критично, тобто оцінювати «його» вагу щодо інших фактів. Така креативність клінічного мислення лікаря вкрай необхідна для вибору оптимального лікування [8].

Тим не менш, у клінічній діагностиці

факт може бути поодиноким і суперечливим. Якщо у фундаментальній науці такий факт не є достовірним, то у клінічній діагностиці він є основою діагнозу. Саме суперечливість фактів дає їм підстави для більш рельєфного бачення хвороби, а отже, і більш успішної терапії. У медицині критерій науковості повинен бути більш гнучким, наприклад, критерій користі. Якщо суперечливий факт несе за собою більш повну інформацію, дозволяє вирішити завдання грамотно і успішно, значить, він є достовірним і науковим. Більш того, як вважають багато дослідників [2,6,7,9], в клінічній діагностиці більш важливими є не самі факти, а їх взаємозв'язок і зіставлення. Критерієм пізнання в клінічній медицині є компроміс між раціонально правильним і емоційно, морально прийнятним, «хорошим», корисним, суб'єктивно приємним.

Будь-яка хвороба являє собою складну і суперечливу єдність загального, повторюваного і специфічного, неповторного, а також відомого і невідомого. При постановці діагнозу лікар, спираючись на відоме, в той же час пізнає і невідоме, специфічно пов'язане з конкретним пацієнтом. У процесі клінічного мислення необхідна також маса «неточних» знань, що дозволяють знайти шлях до пригніченої або збудженої хворобою свідомості хворого [2,10]. З огляду на те, що лікар працює в умовах відносної недостатності знань, а також їх суперечливості, то інтуїція або осяяння у вигляді миттєвого з'єднання знайомих і незнайомих асоціативних зв'язків в момент емоційної комунікації, апеляції до образів дає свій талановитий творчий результат.

**Висновок.** Клінічне мислення є особливою формою людського пізнання, що формується і вдосконалюється в певних умовах, яке забезпечує глибоке розуміння природи хвороби, її всебічне відображення у верифікованому діагнозі, адекватне лікування і достовірний прогноз. Іншими словами, клінічне мислення — ключ до творчого вирішення інтелектуальних завдань лікування.

Ігнорування або невміння, недбале, формальне, а то й формальне застосування цього найважливішого інструменту лікування призводить до виникнення різного роду професійних дефектів, помилок діагностики та/або тактики ведення хворих, ятрогеній (деонтологічних, медикаментозних, оперативних та ін.). По суті, в основі більшості лікарських помилок лежать дефекти клінічного мислення.

Відмінними рисами сьогодення є час інноваційних технологій та інформатизації, стандартизації та уніфікації, глобальних підходів та доказової медицини. Новітні прилади та медикаменти значно розширюють можливості лікаря в плані ранньої діагностики, постановки діагнозу та тактики ведення хворих. Однак кожен технічний метод діагностики має свої межі можливостей та обмеження. Культ техніки не повинен витіснити здатність лікаря до клінічного сприйняття хворого і привести до деформації клінічного мислення. Виграючи в глибині дослідження, лікар не повинен програти в широті сприйняття хвороби, що визначає успіх діагностики і лікування хворого.

Розвиток медичної науки висуває особливі вимоги до філософської культури лікаря. У зв'язку з цим під впливом еволюції науково-технічного прогресу постійно складається новий медичний менталітет. Постає нагальне завдання пошуку нових філософських принципів клінічного мислення.

### Література

1. Koufidis C, Manninen K, Nieminen J, Wohlin M, Siljn C. Representation, interaction and interpretation. Making sense of the context in clinical reasoning. *Med Educ.* 2022 Jan; 56 (1): 98-109. doi: 10.1111/medu.14545. Epub 2021 May 26. PMID: 33932248.
2. Willis BH, Beebee H, Lasserson DS. Philosophy of science and the diagnostic process. *Fam Pract.* 2013 Oct; 30 (5): 501-5. doi: 10.1093/fampra/cmt031. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23816636.
3. Durning SJ, Jung E, Kim DH, Lee YM. Teaching clinical reasoning: principles from the literature to help improve instruction from the classroom

- to the bedside. Korean J Med Educ. 2024 Jun; 36 (2): 145-155. doi: 10.3946/kjme.2024.292. Epub 2024 May 30. PMID: 38835308; PMCID: PMC11150937.
4. Гоженко А.І. Теорія хвороби. — Одеса: Фенікс, 2017. — 236 с.
  5. Філософія науки. Етика та методологія наукового дослідження / І. Г. Утюж, Н. В. Спиця, Д. П. Сепетий, М. О. Мегрелішвілі. — Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. — 73 с.
  6. Yazdani S, Hoseini Abardeh M. Five decades of research and theorization on clinical reasoning: a critical review Adv Med Educ Pract. 2019; 10: 703-716 doi.10.2147/AMEP.S213492.
  7. Mugerauer R. Professional judgement in clinical practice (part 3): A better alternative to strong evidence-based medicine. J Eval Clin Pract. 2021 Jun; 27 (3): 612-623. doi: 10.1111/jep.13512. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33274580.
  8. Richards JB, Hayes MM, Schwartzstein RM. Teaching Clinical Reasoning and Critical Thinking: From Cognitive Theory to Practical Application. Chest. 2020; 158 (4): 1617-28. doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.525.
  9. Сучасні проблеми філософії медицини / І.Г. Утюж, В.В. Денисенко, Б.Б. Самура, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова, Н.В. Бухтіярова, Д.П. Сепетий, О.Г. Алієва, М.С. Демянюк. — Дніпро, Журфонд, 2025. — 216 с.
  10. Cahyaningrum YD, Suhojo Y, Rahayu GR. Facilitating clinical reasoning for medical students in clinical settings: a scoping review. Korean J Med Educ. 2025 Jun; 37 (2): 163-186. doi: 10.3946/kjme.2025.333. Epub 2025 May 29. PMID: 40468494; PMCID: PMC12149753.
  1. Koufidis C, Manninen K, Nieminen J, Wohlin M, Siljñ C. Representation, interaction and interpretation. Making sense of the context in clinical reasoning. Med Educ. 2022 Jan; 56 (1): 98-109. doi: 10.1111/medu.14545. Epub 2021 May 26. PMID: 33932248.
  2. Willis BH, Beebee H, Lasserson DS. Philosophy of science and the diagnostic process. Fam Pract. 2013 Oct; 30 (5): 501-5. doi: 10.1093/fampra/cmt031. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23816636.
  3. Durning SJ, Jung E, Kim DH, Lee YM. Teaching clinical reasoning: principles from the literature to help improve instruction from the classroom to the bedside. Korean J Med Educ. 2024 Jun; 36 (2): 145-155. doi: 10.3946/kjme.2024.292. Epub 2024 May 30. PMID: 38835308; PMCID: PMC11150937.
  4. Hozhenko A.I. Teoriia khvoroby. — Odessa: Feniks, 2017. — 236 s.
  5. Filosofiia nauky. Etyka ta metodolohiia naukovooho doslidzhennia / I. H. Utiuzh, N. V. Spytzia, D. P. Sepetyi, M. O. Mehrelishvili. — Zaporizhzhia: ZDMU, 2018. — 73 s.
  6. Yazdani S, Hoseini Abardeh M. Five decades of research and theorization on clinical reasoning: a critical review Adv Med Educ Pract. 2019; 10: 703-716 doi.10.2147/AMEP.S213492.
  7. Mugerauer R. Professional judgement in clinical practice (part 3): A better alternative to strong evidence-based medicine. J Eval Clin Pract. 2021 Jun; 27 (3): 612-623. doi: 10.1111/jep.13512. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33274580.
  8. Richards JB, Hayes MM, Schwartzstein RM. Teaching Clinical Reasoning and Critical Thinking: From Cognitive Theory to Practical Application. Chest. 2020; 158 (4): 1617-28. doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.525.
  9. Suchasni problemy filosofii medytsyny / I.H. Utiuzh, V.V. Denysenko, B.B. Samura, I.F. Bielenichiev, N.O. Horchakova, N.V. Bukhtiarova, D.P. Sepetyi, O.H. Aliieva, M.S. Demianiuk. — Dnipro, Zhurfond, 2025. — 216 s.
  10. Cahyaningrum YD, Suhojo Y, Rahayu GR. Facilitating clinical reasoning for medical students in clinical settings: a scoping review. Korean J Med Educ. 2025 Jun; 37 (2): 163-186. doi: 10.3946/kjme.2025.333. Epub 2025 May 29. PMID: 40468494; PMCID: PMC12149753.

## References

*Вперше надійшла до редакції 07.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні  
редакційної колегії після рецензування*

## ТРЬОХКОМПОНЕНТНА МОДЕЛЬ СИНЕРГІЧНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ В УМОВАХ ВІЙНИ: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОДІЇ ХІМІЧНОГО, РАДІАЦІЙНОГО ТА СТРЕС-ІНДУКОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

*Кириленко Є.О., Зяблицев С.В.*

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

## THREE-COMPONENT MODEL OF SYNERGISTIC CARCINOGENESIS IN WARTIME: MOLECULAR MECHANISMS OF CHEMICAL, RADIATION, AND STRESS-INDUCED CARCINOGENESIS INTERACTION

*Kyrylenko Ye.O., Ziablitsev S.V.*

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

*Данні про авторів:*

*Кириленко Є.О. (Kyrylenko Ye.O.): <https://orcid.org/0009-0007-5808-850X>*

*Зяблицев С.В. (Ziablitsev S.V.): <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>*

### Summary / Резюме

*Background.* The armed invasion of Ukraine (since February 2022) has caused an unprecedented convergence of three oncogenic factors: chemical contamination from missile and drone strikes, the radiation legacy of the 1986 Chernobyl catastrophe, and mass chronic psychological stress among civilians and military personnel. While each factor is individually well-studied, their pathophysiological interaction at the molecular level remains unexplored.

*Aim:* to conduct a pathophysiological analysis of the molecular mechanisms of three-component synergistic carcinogenesis and to substantiate the concept of genomic stability system decompensation under simultaneous action of chemical (PAHs, dioxins, heavy metals), radiation (post-Chernobyl genomic instability), and stress-induced (glucocorticoid-mediated) components.

*Materials and Methods.* A systematic analysis of molecular-biological, toxicological, radiobiological, and neuroendocrinological data using a systematic narrative review approach using PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. Molecular mechanisms of initiation, promotion, and progression of malignant tumors under isolated and combined action of each component were analyzed.

*Results.* Four molecular convergence nodes were identified: (1) GR/AhR competition for ARNT and CBP/p300 — a bidirectional molecular bridge between stress-induced and chemical carcinogenesis that blocks apoptosis regardless of the predominant ligand; (2) triple damage to TP53 — structural (radiation-induced DSB translocations), functional (BPDE adducts at codons 157/248/273), and transcriptional (GR-Hdm2-mediated p53 degradation in the nucleus); (3) competitive depletion of PCNA/RPA among HR, NER and BER pathways; (4) synergistic NK-surveillance blockade through additive immunosuppression from dioxins, age-related NK involution, and cortisol. The phenomenon

of chronic transcriptional exhaustion during prolonged GR/AhR oscillation is described. A combined biomarker approach and GR as a potential therapeutic target for preclinical research are substantiated.

**Conclusions.** Three-component synergism is multiplicative: the expected relative risk of malignancy for the post-Chornobyl cohort exceeds a 50-fold threshold (conceptual estimate requiring prospective verification). A peak increase in cancer incidence is projected for 2030–2035 in the post-Chornobyl cohort and for 2032–2038 in the general population. The model is conceptual and requires prospective verification in cohort studies.

**Keywords:** synergistic carcinogenesis; war-related chemical carcinogens; radiation carcinogenesis; stress-induced carcinogenesis; DNA repair decompensation; AhR pathway; glucocorticoids; genomic instability.

**Актуальність.** Збройне вторгнення в Україну (з лютого 2022 року) спричинило безпрецедентну конвергенцію трьох онкогенних чинників: хімічного забруднення від ракетно-дронових ударів, радіаційної спадщини Чорнобильської катастрофи 1986 року та масового хронічного психологічного стресу серед цивільного населення і військовослужбовців. Ізольована дія кожного з цих факторів є достатньо вивченою, проте їхня патофізіологічна взаємодія на молекулярному рівні залишається нерозкритою.

**Ціль:** провести патофізіологічний аналіз молекулярних механізмів трьохкомпонентного синергічного канцерогенезу та обґрунтувати концепцію декомпенсації систем геномної стабільності при одночасній дії хімічного (ПАВ, діоксини, важкі метали), радіаційного (постчорнобильська геномна нестабільність) та стрес-індукованого (глюкокортикоїд-опосередкованого) компонентів.

**Матеріали та методи.** Проведено системний аналіз молекулярно-біологічних, токсикологічних, радіобіологічних та нейроендокринологічних даних із застосуванням принципів систематичного нарративного огляду у базах даних PubMed, Scopus та Google Scholar. Аналізувались молекулярні механізми ініціації, промоції та прогресії злоякісних пухлин при ізольованій та комбінованій дії кожного компонента.

**Результати.** Виявлено чотири вузлові точки молекулярної конвергенції: (1) GR/AhR конкуренція за ARNT та CBP/p300 — двосторонній молекулярний місток між стресом і хімічним канцерогенезом, що блокує апоптоз незалежно від переважаючого ліганду; (2) потрійне ураження TP53 — структурне (радіаційні DSB-транслокації), функціональне (BPDE-адукти в кодонах 157/248/273) та транскрипційне (GR-Hdm2-залежна деградація p53 у ядрі); (3) конкурентне виснаження PCNA/RPA між шляхами HR, NER та BER; (4) синергічна блокада НК-нагляду через адитивну імуносупресію від діоксинів, вікової інволюції та кортизолу. Описано феномен хронічного транскрипційного виснаження при тривалій GR/AhR осциляції. Обґрунтовано комбінований біомаркерний підхід та GR як потенційну терапевтичну мішень для доклінічних досліджень.

**Висновки.** Трьохкомпонентний синергізм є мультиплікативним: очікуваний відносний ризик малігнізації для постчорнобильської когорти перевищує 50-кратний поріг (концептуальна оцінка, що потребує проспективної верифікації). Пік онкозахворюваності прогнозується у 2030-2035 роках для постчорнобильської когорти та у 2032-2038 роках для загальної популяції. Модель є концептуальною і потребує проспективної верифікації у когортних дослідженнях.

**Ключові слова:** канцерогенез синергічний; хімічні канцерогени воєнного походження; радіаційний канцерогенез; стрес-індукований канцерогенез; декомпенсація репарації ДНК; AhR-шлях; глюкокортикоїди; геномна нестабільність.

## Вступ

Класична трьохетапна модель канцерогенезу (ініціація — промоція — прогресія) добре описує дію ізольованих онкогенних агентів. Однак реальні клінічні ситуації нерідко характеризуються одночасним впливом кількох чинників з принципово різними молекулярними механізмами дії, синергічна взаємодія яких якісно відрізняється від простої суми ізольованих ефектів.

Унікальна епідеміологічна ситуація в Україні зумовила конвергенцію трьох онкогенних чинників: хімічного забруднення довкілля від масованих ракетно-дронових ударів (понад 140 тонн канцерогенів Групи 1 IARC) [6], радіаційної спадщини Чорнобильської катастрофи 1986 року (~1,6 млн зареєстрованих постраждалих станом на 2024 рік, з яких ~185 тис. ліквідаторів) [1, 25], та масового хронічного психологічного стресу серед цивільного населення і військовослужбовців.

У попередніх роботах нами детально описано молекулярні механізми хімічного канцерогенезу від компонентів ракетно-дронових ударів [7], а також патофізіологію синергізму радіаційного та хімічного канцерогенезу у постчорнобильській когорті [25]. Натомість молекулярна інтеграція стрес-індукованого канцерогенезу як третього компонента та механізми його конвергенції з двома описаними чинниками залишалися нерозкритими.

**Ціль:** обґрунтувати молекулярні механізми трьохкомпонентного синергічного канцерогенезу шляхом виявлення вузлових точок конвергенції хімічного, радіаційного та стрес-індукованого онкогенних шляхів і описати патофізіологію декомпенсації систем геномної стабільності при їх одночасній дії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено системний аналіз молекулярно-біологічних, токсикологічних, радіобіологічних та нейроендокринологічних даних відповідно із застосуванням принципів систематичного нарративного огля-

ду у базах даних PubMed, Scopus та Google Scholar за 1986-2026 роки. Пошукові запити включали комбінації термінів: “BPDE TP53 hotspot mutations”, “AhR ARNT glucocorticoid receptor crosstalk”, “DSB repair decompensation NER”, “PCNA RPA competitive depletion”, “GR p53 apoptosis suppression”, “dioxin Bcl-2 survivin”, “radiation genomic instability chemical synergy”, “GR AhR transcriptional exhaustion ARNT”.

Критерії включення: оригінальні дослідження молекулярних механізмів взаємодії онкогенних шляхів; дані про спільні медіатори канцерогенезу; когортні дослідження з документованою мультифакторною експозицією; дослідження на клітинних лініях та тваринних моделях з документованими механізмами GR/AhR крос-толку. Критерії виключення: публікації без рецензування; роботи без чіткого молекулярного механізму; матеріали, що не стосуються патофізіології синергічного канцерогенезу.

## Результати та обговорення

Аналіз молекулярних механізмів трьох компонентів канцерогенезу — хімічного [7], радіаційного [25] та стрес-індукованого [17,18] — виявив чотири вузлові точки молекулярної конвергенції, в яких дія різних агентів не просто підсумовується, а взаємно потенціюється через спільні біохімічні мішені. Узагальнену патофізіологічну модель трьохкомпонентного синергічного канцерогенезу з виділенням чотирьох вузлових точок молекулярної конвергенції представлено на рис. 1.

### **1. Вузлова точка 1: GR/AhR конкуренція за ARNT та CBP/p300 — молекулярний місток між стресом і хімічним канцерогенезом**

Діоксини (TCDD) реалізують свій канцерогенний потенціал переважно через рецептор арилвуглеводнів (AhR): у цитоплазмі TCDD зв’язується з AhR, що вивільняється з комплексу з шаперонами HSP90/XAP2/p23, після чого комплекс TCDD-AhR транслюється у ядро та гете-

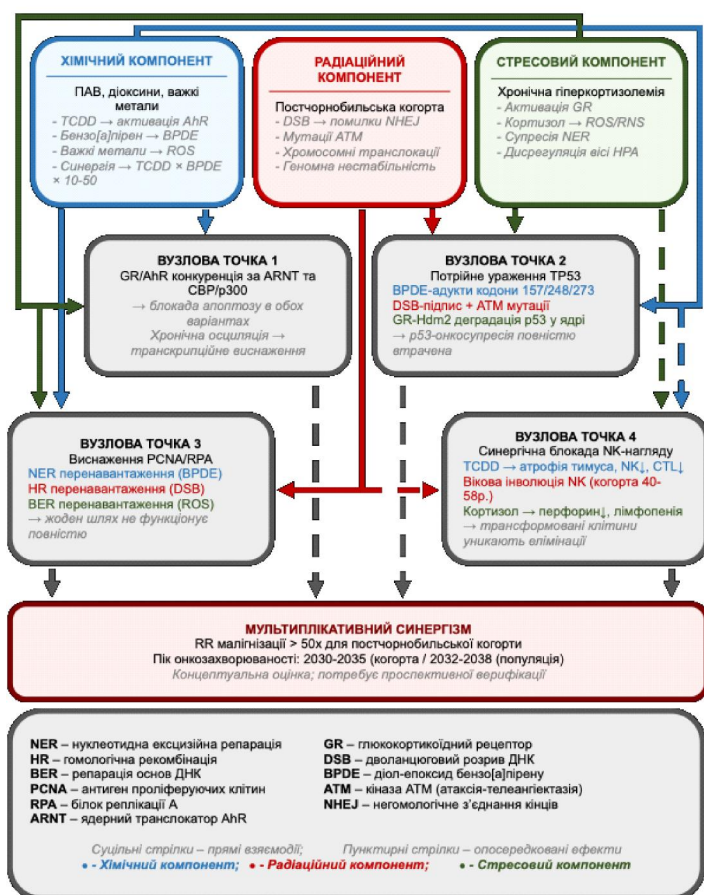


Рис. 1. Патолофізіологічна модель трьохкомпонентного синергічного канцерогенезу: вузлові точки молекулярної конвергенції хімічного, радіаційного та стрес-індукованого онкогенних шляхів.

30

родимеризується з AhR Nuclear Translocator (ARNT). Утворений гетеродимер AhR-ARNT зв'язується з dioxin-responsive elements (DRE) у промоторах генів-мішеней, ключовими серед яких є *CYP1A1/CYP1B1*, *Gadd45b* та гени анти-апоптотичних білків Bcl-2 і survivin. Таким чином, TCDD є не стільки прямим мутагеном, скільки потужним промотором — він забезпечує виживання клітин з вже пошкодженою ДНК [7].

Особливої уваги заслуговує синергічна взаємодія TCDD з поліциклічними ароматичними вуглеводнями (ПАВ) [7]: TCDD через AhR-шлях індукує *CYP1A1* у 5-10 разів, що прискорює біотрансформацію бенз(а)пірену в активний мутаген BPDE. BPDE формує ковалентні адукти з ДНК (BPDE-dG), які системи NER усувають лише частково [13]. TCDD не лише посилює утворення мутагену, але й через

*Gadd45b* та Bcl-2 блокує апоптоз клітин, що несуть невивірлені адукти — класичний приклад взаємного потенціювання з відносним ризиком малігнізації 10-50 разів при одночасній дії.

Хронічний стрес активує вісь HPA, що призводить до стійкої гіперкортизолемії. Кортизол зв'язується з глюкокортикоїдним рецептором (GR), який вивільняється з аналогічного цитоплазматичного комплексу з HSP90 і транслокується у ядро [17,18]. Критичним є те, що активований GR конкурує з AhR за той самий коактиватор ARNT для AhR-гетеродимеризації через конкуруючу взаємодію зі спільним транскрипційним апаратом, а також безпосередньо конкурує з AhR за коактиватори CBP/p300. Залежно від відносних концентрацій TCDD та кортизолу клітина реалізує або посилену AhR-відповідь (більше BPDE, блокада апоптозу через Bcl-2/survivin), або GR-транскрипційну програму, яка також пригнічує апоптоз — через взаємодію GR з p53 у ядрі [23,24]. Додатковим механізмом конвергенції є конкуренція обох рецепторів за спільні транскрипційні коактиватори CBP/p300, що ще більше обмежує транскрипційні ресурси клітини для нормальної онкосупресії. В обох варіантах результатом є блокада апоптозу, а стрес вбудовується у вже існуючий TCDD/ПАВ синергізм через молекулярні вузли ARNT та CBP/p300.

### 1.1. Хронічна GR/AhR осциляція та транскрипційне виснаження

В умовах гострої коекспозиції конкуренція GR/AhR за ARNT є динамічною — домінує рецептор з вищою концентрацією ліганду. Проте ситуація якісно змінюється при хронічній одночасній активації: кортизол присутній стійко (хронічна гіперкортизолемія при ПТСР та воєнному стресі), а TCDD зберігається у жи-

ровій тканині роками (TS = 6-8 років у людини) [26]. При такій тривалій коекспозиції обидва рецептори перебувають у стані постійної конкурентної активації.

Дані клітинних моделей [23,24] свідчать про патофізіологічно важливий парадокс: при тривалій коекспозиції TCDD та глюкокортикоїдів транскрипційна активність обох рецепторів знижується нижче базального рівня. Механізм полягає у конкурентному вичерпанні обмеженого пулу ARNT та CBP/p300: обидва рецептори претендують на одні й ті самі коактиватори, внаслідок чого жоден не отримує достатньої кількості для повноцінної транскрипційної активації. Виникає стан функціонального виснаження обох транскрипційних програм одночасно.

Онкологічне значення цього феномену є двояким. Часткове пригнічення AhR-відповіді теоретично могло б знизити індукцію *CYP1A1* і зменшити утворення BPDE — однак це уявне послаблення нівелюється одночасним пригніченням GR-залежних антиоксидантних транскрипційних програм. Принциповим є те, що стан хронічного транскрипційного виснаження пригнічує також транскрипцію генів-супресорів пухлинного росту, промотори яких залежать від тих самих коактиваторів CBP/p300. Таким чином, хронічна осциляція є не лише конкуренцією двох онкогенних шляхів, але й самостійним третім механізмом промоції — через загальне виснаження транскрипційних ресурсів онкосупресії. Необхідно підкреслити, що цей механізм наразі задокументований переважно на клітинних лініях і потребує підтвердження на первинних клітинах людини та *in vivo* моделях.

## **2. Вузлова точка 2: потрійне ураження TP53**

Ген *TP53* є центральним вузлом декомпенсації, оскільки зазнає атаки від усіх трьох компонентів моделі через принципово різні механізми, що діють на різних рівнях його функції.

Радіаційний компонент (структурний рівень): іонізуюче випромінювання індукує

дволанцюгові розриви ДНК (DSB), які при масивній гострій експозиції переважно репаруються шляхом NHEJ — потенційно мутагенного механізму, що залишає характерний «підпис» хромосомних транслокацій та інверсій [3]. Молекулярний аналіз пухлин щитоподібної залози постраждалих у дитячому віці підтвердив переважання саме цього мутаційного профілю [2,10]. Паралельно, радіаційно-індуковані мутації АТМ-кінази, задокументовані у постчорнобильській когорті [1], унеможливають нормальну активацію DSB-чекпоінту — клітини з пошкодженою ДНК не зупиняються для репарації і продовжують ділитись.

Хімічний компонент (функціональний рівень): метаболіт бенз (а)пірену BPDE є потужним електрофілом, що ковалентно зв'язується з N1 гуаніну і формує BPDE-dG адукти [13]. Системи NER усувають лише ~60 % цих адуктів протягом 24 год [13], тому при хронічній або підвищеній експозиції відбувається їх накопичення з фіксацією специфічних G'IT трансверсій. Ці мутації концентруються у «гарячих точках» *TP53* — кодонах 157, 248, 273 [12,16] — тих самих, що вже несуть структурні порушення від радіаційного впливу. Хімічний компонент завдає подвійного удару по вже скомпрометованих локусах.

Стресовий компонент (транскрипційний рівень): активований GR утворює ліганд-залежний тримерний комплекс з p53 та Hdm2 (human double minute 2) у ядрі [22]. Цей комплекс прискорює Hdm2-опосередковану убіквітинацію та протеасомну деградацію p53, знижуючи його транскрипційну активність та рівень у ядрі. Наслідком є пригнічення транскрипції проапоптотичних генів *BAX*, *PUMA* та *NOXA*. Таким чином, навіть якщо p53 не несе структурних та функціональних мутацій від перших двох компонентів, стрес функціонально усуває його з ядра.

Інтегральний результат потрійної атаки: *TP53* одночасно пошкоджений структурно (радіаційні транслокації, хімічні адукти в кодонах 157/248/273), функціонально (мутації АТМ унеможливають

p53-активацію у відповідь на DSB) та транскрипційно (GR-Hdm2-залежна деградація p53). Ймовірність збереження хоча б часткової p53-залежної онкосупресії при одночасній дії всіх трьох механізмів наближається до нуля.

### **3. Вузлова точка 3: конкурентне виснаження спільних медіаторів репарації ДНК**

Три основні шляхи репарації ДНК — гомологічна рекомбінація (HR), нуклеотидна ексцизійна репарація (NER) та репарація основ (BER) — використовують спільний пул ключових медіаторів: PCNA (proliferating cell nuclear antigen) виступає каркасним білком для ДНК-полімераза, ферментів NER та медіаторів HR; RPA (replication protein A) стабілізує одноланцюгову ДНК при роботі всіх трьох шляхів [9,11]. В нормальних умовах цих ресурсів достатньо, оскільки різні типи пошкоджень виникають рідко й не одночасно.

При трьохкомпонентній експозиції виникає катастрофічне конкурентне перевантаження. Хімічний компонент генерує масивний потік BPDE-адуктів (субстрат NER) та оксидативних пошкоджень від важких металів і PM2.5 (субстрат BER). Радіаційна спадщина підтримує хронічне фонове навантаження на HR через персистуючу геномну нестабільність та накопичені хромосомні аберації [8,25]. Стресовий компонент через продукцію ROS/RNS під дією кортизолу (показано на клітинних моделях [21]; пряма екстраполяція на нормальні тканини потребує підтвердження) генерує додатковий потік окисних пошкоджень основ, перевантажуючи BER. Паралельно, вікове зниження ефективності NER у постчорнобильській когорті (40–58 років) знижує загальну пропускну здатність системи [4].

Наслідком є конкурентний перерозподіл PCNA та RPA між шляхами: надмірне залучення цих медіаторів до NER та BER обмежує їх доступність для HR. Клітини з множинними типами пошкоджень ДНК потрапляють у ситуацію, коли жоден із шляхів репарації не функціонує з нор-

мальною ефективністю одночасно. Результатом є накопичення невиправлених мутацій, які в умовах одночасної блокади апоптозу (вузлові точки 1 та 2) не елімінуються.

### **4. Вузлова точка 4: синергічна блокада імунного нагляду**

NK-клітини є першою лінією імунологічного захисту проти трансформованих клітин. Всі три компоненти моделі незалежно пригнічують цей механізм, причому їх одночасна дія створює глибшу імуносупресію, ніж кожен з них окремо.

Хімічний компонент: TCDD через AhR-шлях індукує атрофію тимусу та пригнічує диференціацію Т-лімфоцитів, знижує цитотоксичність NK-клітин та CTL, спричиняє дисбаланс Th1/Th2 з пригніченням клітинного імунітету [7]. Важкі метали (Pbz) порушують функцію макрофагів і В-лімфоцитів [5,15].

Радіаційний компонент: постчорнобильська когорта (40-58 років) знаходиться у фазі вікової інволюції NK-клітин [14], що накладається на хронічну імуносупресію від десятиліть підвищеного онкологічного навантаження.

Стресовий компонент: кортизол через GR пригнічує проліферацію та активацію лімфоцитів, знижує цитотоксичну активність NK-клітин через придушення синтезу перфорину та гранзимів, індукує лімфопенію та зміщує баланс Th1/Th2 у бік Th2 [19]. Епідеміологічні дані підтверджують підвищений загальний онкологічний ризик при хронічному стресі та ПТСР [20]. Стрес-індукована імуносупресія діє на ті самі клітинні мішені, що й діоксини, але через паралельний молекулярний шлях — адитивний, а не дублюючий ефект.

Інтегральним результатом є стан глибокого імунodefіциту протипухлинного нагляду, при якому трансформовані клітини, що вижили завдяки блокаді апоптозу (вузлові точки 1-3), також уникають елімінації NK-клітинами та CTL. Це замикає «порочне коло» трьохкомпонентного синергізму.

### 5. Кількісна оцінка синергічного ефекту та прогностичне значення

Відносний ризик (RR) малігнізації при ізольованій дії кожного компонента є відносно помірним. Для комбінації ПАВ+діоксини RR становить 5–10 для загальної популяції [7]; для постчорнобильської когорти базовий коефіцієнт синергізму Ч10-50 встановлений при поєднаній хімічній експозиції [25]. Додавання стресового компонента потенціює цей ефект через три незалежні механізми: (1) пригнічення NER підвищує накопичення BPDE-адуктів; (2) GR-Hdm2-залежна деградація p53 усуває останній бар'єр апоптозу; (3) адитивна імуносупресія дозволяє мутованим клітинам уникати НК-нагляду. Кумулятивний результат — мультиплікативний, а не адитивний синергізм: для постчорнобильської когорти при одночасній дії всіх трьох компонентів очікуваний RR малігнізації перевищує 50-кратний поріг.

Особливо важливим є ефект скорочення латентного вікна: у постчорнобильській когорті, де репаративні резерви вичерпані після 40 років фонового навантаження, хімічні канцерогени реалізують свій онкогенний потенціал швидше, ніж у загальній популяції. Очікуваний пік онкозахворюваності для цієї групи — 2030-2035 роки (розраховано на основі середнього латентного періоду 8-15 років для солідних пухлин від моменту масованої хімічної експозиції з 2022 року), що на 3–8 років раніше прогнозованого піку для загальної популяції (2032–2038 рр.).

### Обговорення

#### 6. Клінічні імплікації: патофізіологічне обґрунтування біомоніторингу та

Таблиця 1

МЕХАНІЗМИ ТРЬОХКОМПОНЕНТНОГО СИНЕРГІЗМУ ТА ВУЗЛОВІ ТОЧКИ КОНВЕРГЕНЦІЇ

Вузлова точка	Хімічний компонент	Радіаційний компонент	Стресовий компонент
TP53 — потрійне ураження	BPDE-адукти в кодонах 157, 248, 273 → G→T трансверсії	DSB-підпис NHEJ; мутації ATM → втрата p53-залежного апоптозу та DSB-чекпоінту	GR-Hdm2 у ядрі → деградація p53 → PUMA/NOXA↓
Виснаження PCNA/RPA	BPDE-адукти + важкі метали → перавантаження NER та BER	Персистуюча геномна нестабільність → хронічне навантаження HR	ROS/RNS → перавантаження BER; вікова недостатність NER
Блокада апоптозу	AhR → Bcl-2/survivin/Gadd45b↑; TCDD блокує елімінацію клітин з адуктами	Мутації ATM → відсутність DSB-чекпоінту; DSB-підпис у TP53 → втрата p53-залежного апоптозу	GR → PUMA/NOXA↓ → мітохондріальний апоптоз блокований
GR/AhR конкуренція за ARNT/CBP/p300	AhR-ліганди (TCDD) → потреба в ARNT та CBP/p300	-	GR-ліганди (кортизол) конкурують з AhR за ARNT та CBP/p300; хронічна осциляція → транскрипційне виснаження
Блокада НК-нагляду	TCDD: атрофія тимусу, NK↓, CTL↓, Th1/Th2 дисбаланс	Вікова інволюція НК-клітин (когорта 40–58 р.)	Кортизол: лімфопенія, перфорин/гранзим↓, Th1/Th2 дисбаланс

### терапевтичних мішеней

#### 6.1. Комбінований біомаркерний підхід

Жоден з існуючих біомаркерів не відображає стан саме трьохкомпонентного синергізму — вони оцінюють ізольовані компоненти. З патофізіологічної точки зору, для інтегральної оцінки необхідне одночасне визначення трьох параметрів: 1-гідроксипірену (1-OHP) у сечі як маркера актуальної ПАВ-експозиції та NER-навантаження; рівня TCDD у сироватці як маркера хронічної діоксинової промоції та AhR-активності; добового кортизолу у слині або сечі як маркера активації осі НРА

Поєднання всіх трьох параметрів у підвищеному діапазоні означає активацію всіх чотирьох вузлових точок одночасно і відповідає максимальному онкологічному ризику. Кожен маркер окремо має обмежену прогностичну цінність — саме ком-

бінація відображає патофізіологічну реальність трьохкомпонентного синергізму. Додатковим маркером стану вузлової точки 3 (виснаження PCNA/RPA) може слугувати рівень 8-охо-dG у сечі — маркера оксидативного пошкодження ДНК, що відображає перевантаження BER і непрямо вказує на конкурентне виснаження репаративних ресурсів.

### **6.2. GR як терапевтична мішень: патофізіологічне обґрунтування**

Описані молекулярні механізми дозволяють теоретично обґрунтувати GR як потенційну терапевтичну мішень у групах підвищеного ризику. Фармакологічна блокада GR теоретично могла б одночасно: відновити доступність ARNT для нормальної AhR-регуляції; усунути GR-Hdm2-залежну деградацію p53 у ядрі; знизити кортизол-індуковану продукцію ROS/RNS і відповідно розвантажити BER.

Клінічно доступним GR-антагоністом є міфепристон (RU-486), проте його застосування в онкопрофілактиці є суто теоретичним з огляду на складний рецепторний профіль (одночасна антипрогестинова активність) та відсутність будь-яких клінічних даних у цьому контексті. Описаний механізм обґрунтовує пріоритетність розробки селективних GR-антагоністів без антипрогестинової активності для доклінічних досліджень у релевантних тваринних моделях трьохкомпонентної експозиції.

### **6.3. Пріоритети скринінгу**

З патофізіологічної точки зору, першочерговою групою є особи постчорнобильської когорти (народжені до 1986 року включно, нині 40–58 років), які проживають або проживали у зонах інтенсивних ракетно-дронових ударів та мають задокументований хронічний стрес. Саме ця група активує всі чотири вузлові точки одночасно. Для неї доцільним є скорочення стандартних вікових порогів скринінгу: раку легень (низькодозова КТ з 40 років замість стандартних 50) та раку молочної залози (щорічна мамографія з 40 років) — оскільки ефект скорочення латентного

вікна означає більш ранню клінічну маніфестацію.

### **7. Обмеження моделі**

Запропонована трьохкомпонентна модель має кілька суттєвих обмежень, що необхідно враховувати при інтерпретації результатів.

По-перше, модель є концептуальною і базується на інтеграції даних із різних біологічних систем: механізми хімічного канцерогенезу описані переважно на тваринних моделях та клітинних лініях, радіаційна складова ґрунтується на когортних епідеміологічних даних, а стресовий компонент — значною мірою на нейроендокринологічних дослідженнях здорових добровольців та пацієнтів з ендокринними розладами. Пряма екстраполяція між цими системами є методологічним спрощенням.

По-друге, центральне кількісне твердження про мультиплікативний синергізм з  $RR > 50$  для постчорнобильської когорти не є математично строгим. Воно базується на послідовній мультиплікації двох окремих синергічних ефектів — хімічного ( $RR$  10–50) та стресового (теоретичне потенціювання через три незалежні механізми) — без прямих когортних даних, що підтверджують саме трьохкомпонентну взаємодію *in vivo*. Відсутні проспективні дослідження, що порівнювали б онкологічну захворюваність у групах з одним, двома та трьома компонентами одночасно. Таким чином,  $RR > 50$  слід розглядати як теоретичну верхню межу, а не як точковий епідеміологічний розрахунок.

По-третє, механізм транскрипційного виснаження через хронічну GR/AhR осциляцію наразі підтверджений лише на клітинних лініях і не відтворений на первинних клітинах людини або у тваринних моделях з тривалою коекспозицією [23,24].

По-четверте, модель не враховує міжіндивідуальну варіабельність, яка може суттєво модифікувати синергізм: поліморфізми *CYP1A1*, *GSTM1/GSTT1* (детоксикація ПАВ), генетичні варіанти *ATM* та *TP53*,

а також індивідуальні відмінності в осі НРА. Для носіїв поліморфізмів з порушеною детоксикацією синергізм може суттєво перевищувати середньопопуляційну оцінку; для інших — бути нижчим.

По-п'яте, психологічний стрес у моделі розглядається як хронічна гіперкортизолемія, що є спрощенням: стресова відповідь є гетерогенною (різні патерни НРА-активації при ПТСР, хронічній тривозі, депресії), і не всі форми психологічного стресу призводять до однакового рівня кортизолу та GR-активації.

По-шосте, кількісні оцінки RR частково спираються на дані конференційних матеріалів [25], які не пройшли повноцінного журнального рецензування, що є додатковим обмеженням щодо верифікації цих числових оцінок.

### Висновки

1. Трьохкомпонентна модель синергічного канцерогенезу об'єднує хімічний, радіаційний та стрес-індукований онкогенні шляхи через чотири вузлові точки конвергенції: GR/AhR конкуренцію за ARNT та CBP/p300, потрійне ураження TP53, конкурентне виснаження PCNA/RPA та синергічну блокаду NK-нагляду.
2. GR/AhR конкуренція за ARNT є двостороннім молекулярним вузлом: незалежно від переважання TCDD або кортизолу, обидва варіанти блокують апоптоз — через Bcl-2/survivin (AhR-шлях) або через GR-Hdm2-залежну деградацію p53 у ядрі. При хронічній коекспозиції виникає додатковий механізм — транскрипційне виснаження через вичерпання пулу ARNT та CBP/p300.
3. Постчорнобильська когорта (40-58 років) є групою максимального ризику: радіаційний DSB-підпис у TP53/ATM, хімічні BPDE-адукти в тих самих кодонах 157/248/273 та GR-залежна деградація p53 означають повну втрату p53-залежної онкосупресії на трьох незалежних рівнях одночасно.
4. Трьохкомпонентний синергізм є мульті-

типлікативним: очікуваний RR малігнізації для постчорнобильської когорти перевищує 50-кратний поріг (концептуальна оцінка, що потребує проспективної верифікації). Пік онкозахворюваності прогнозується у 2030-2035 роках для постчорнобильської когорти та у 2032–2038 роках для загальної популяції.

5. GR як терапевтична мішень обґрунтовує пріоритетність доклінічних досліджень селективних GR-антагоністів; комбінований біомаркерний підхід (1-OHP + TCDD у сироватці + кортизол + 8-охо-dG) є перспективним інструментом для ідентифікації осіб з одночасною активацією всіх чотирьох вузлових точок.

**Конфлікт інтересів.** Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Дане дослідження виконано за ініціативи кафедри патофізіології НМУ імені О.О. Богомольця та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України.

### Література/References

1. Bazyka D. et al. Cancers after Chernobyl: From epidemiology to molecular quantification. *Cancers*. 2019; 11 (9): 1291. DOI: 10.3390/cancers11091291
2. Brenner A.V. et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine. *Environmental Health Perspectives*. 2011; 119 (7): 933–939. DOI: 10.1289/ehp.1002674
3. Chang H.H.Y. et al. Non-homologous DNA end joining. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2017; 18 (8): 495–506. DOI: 10.1038/nrm.2017.48
4. Edifizi D., Schumacher B. Genome instability in development and aging. *Biomolecules*. 2015; 5 (3): 1855–1869. DOI: 10.3390/biom5031855
5. Garsna-Lestyn J. et al. Genotoxic effects of lead: An updated review. *Environment International*. 2010; 36 (6): 623–636. DOI: 10.1016/j.envint.2010.03.017
6. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Volume 134. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024. URL: <https://monographs.iarc.who.int>

7. Кириленко Є.О., Зябліцев С.В. Канцерогенні наслідки ракетних та дронів ударів в Україні. *Медична наука України*. 2026; 22 (1): 179–193. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026>
8. Lloyd D.C. et al. Survey of chromosomal aberrations in lymphocytes of Chernobyl liquidators. *Radiation Protection Dosimetry*. 1995; 58 (2): 85–91. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a062426.
9. Moldovan G.L., Pfander B., Jentsch S. PCNA, the maestro of the replication fork. *Cell*. 2007; 129 (4): 665–679. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.003
10. Morton L.M. et al. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid cancer after the Chernobyl accident. *Science*. 2021; 372 (6543): eabg2538. DOI: 10.1126/science.abg2538
11. Nickoloff J.A. et al. Nuclease cleavage at the intersection of DNA replication and repair. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021; 8: 824997. DOI: 10.3389/fmolb.2021.824997
12. Patel A.B. et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons: Sources, toxicity, and remediation. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11: 562813. DOI: 10.3389/fmicb.2020.562813
13. Schmeiser H.H. et al. BPDE-induced genotoxicity. *Archives of Toxicology*. 2017; 91 (5): 1965–1977. DOI: 10.1007/s00204-016-1900-3
14. Solana R. et al. Innate immunosenescence. *Seminars in Immunology*. 2012; 24 (5): 331–341. DOI: 10.1016/j.smim.2012.04.003
15. Wani A.L., Ara A., Usmani J.A. Lead toxicity: A review. *Interdisciplinary Toxicology*. 2015; 8 (2): 55–64. DOI: 10.2478/intox-2014-0009.
16. Xue W., Warshawsky D. Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005; 206 (1): 73–93. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.005
17. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10 (6): 397–409. DOI: 10.1038/nrn2647.
18. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*. 2005; 67: 259–284. DOI: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816.
19. Quatrini L. et al. Glucocorticoids and natural killer cells. *Biochemical Pharmacology*. 2022; 197: 114943. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.114943.
20. Yang J., Jiang W. A meta-analysis of the association between post-traumatic stress disorder and cancer risk. *Frontiers in Psychiatry*. 2023; 14: 1281606. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1281606.
21. Flaherty R.L. et al. Glucocorticoids induce production of reactive oxygen species/reactive nitrogen species and DNA damage through an iNOS mediated pathway in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2017; 19 (1): 35. DOI: 10.1186/s13058-017-0823-8.
22. Sengupta S., Wasylyk B. Ligand-dependent interaction of the glucocorticoid receptor with p53 enhances their degradation by Hdm2. *Genes & Development*. 2001; 15 (18): 2367–2380. DOI: 10.1101/gad.202201.
23. Matsumura F. Crosstalk between activated forms of the aryl hydrocarbon receptor and glucocorticoid receptor. *Toxicology*. 2009; 261 (3): 166–174. DOI: 10.1016/j.tox.2009.05.010.
24. Shiizaki S. et al. The aryl hydrocarbon receptor and glucocorticoid receptor interact to activate human metallothionein 2A. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2013; 273 (3): 590–600. DOI: 10.1016/j.taap.2013.09.017.
25. Кириленко Є.О., Зябліцев С.В. Синергізм радіаційного та хімічного канцерогенезу: патофізіологія декомпенсації репаративних систем у постчорнобильській когорті в умовах військового хімічного забруднення України. *Чорнобиль: 40 років потому...: матеріали Міжнародної науково-практичної онлайн-конференції (Київ, 25 квітня 2026 р.)*. Київ: ДП «Експрес-об'ява», 2026. С. 43–55.
26. Michalek J.E. et al. Serum dioxin, chlorinated dibenzofurans, and coplanar PCBs in Air Force veterans 20 years after exposure to Agent Orange. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1996; 47 (2): 209–220. DOI: 10.1080/15287399709032011.

Вперше надійшла до редакції 27.02.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.61-036.12-092-06:616-056.257(048.8)

DOI: <https://zenodo.org/records/20358491>

## ОЖИРІННЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ

*Квасницька О.Б., Руда А.О., Самойленко С.В., Гарматіна Б.С.,  
Бараненко Є.А., Таралика А.Р., Шарінська А.О.*

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці  
[olgakvasnytska370@gmail.com](mailto:olgakvasnytska370@gmail.com)*

## OBESITY AS A RISK FACTOR FOR RENAL DYSFUNCTION: A MODERN VIEW OF PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

*Kvasnytska O. B., Ruda A. O., Samoilenko S. V., Harmatina B.S.,  
Baranenko Y. A., Taralyka A.R., Sharinska A.O.*

*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, [olgakvasnytska370@gmail.com](mailto:olgakvasnytska370@gmail.com)*

### Authors Information

*Квасницька О.Б. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8031-9975>*

### Summary/Резюме

Obesity is a global pandemic that is closely associated with an increased risk of developing chronic kidney disease (CKD). Current data prove that excess adipose tissue is not only a background factor, but also an independent trigger of direct damage to the renal parenchyma, forming a specific obesity-associated glomerulopathy (OAG). The aim of the study was to systematize modern ideas about molecular-cellular, hemodynamic, immunoinflammatory, as well as the latest epigenetic and microbiome mechanisms of kidney damage in obesity. A systematic analysis of the scientific literature in the PubMed, Scopus, Web of Science and PMC databases for the period 2020–2025 was conducted.

It is proven that OAG develops as a result of a cascade of pathological reactions. Hemodynamic stress is induced by impaired tubuloglomerular feedback, leading to hyperfiltration and podocyte loss due to the phenomenon of “inappropriate hypertrophy”. Metabolic stress causes mitochondrial dysfunction and chronic endoplasmic reticulum stress. The critical role of blockade of mitophagy processes and induction of cellular senescence is determined. The mechanisms of NLRP3 inflammasome activation with subsequent pyroptosis are detailed, and new data on the influence of intestinal dysbiosis and epigenetic memory (miR-21) on the irreversibility of fibrogenesis are highlighted.

Thus, kidney damage in obesity is a complex multifactorial process. Integration of these mechanisms within the cardio-renal-metabolic (CRM) syndrome opens new opportunities for early diagnosis and development of targeted molecular nephroprotection.

**Keywords:** *chronic kidney disease, obesity-associated glomerulopathy, renal lipotoxicity, NLRP3 inflammasome, mitophagy, microbiome, epigenetics.*

Ожиріння є глобальною пандемією, яка тісно асоціюється з підвищеним ризиком розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Сучасні дані доводять, що надлишкова

жирова тканина виступає не лише фоновим фактором, але й незалежним тригером прямого ураження ниркової паренхіми, формуючи специфічну ожиріння-асоційовану гломерулопатію (ОАГ). Метою дослідження було систематизація сучасних уявлень про молекулярно-клітинні, гемодинамічні, імунзапальні, а також новітні епігенетичні та мікробіомні механізми ураження нирок при ожирінні. Проведено системний аналіз наукової літератури в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та PMC за період 2020–2025 років.

Доведено, що ОАГ розвивається внаслідок каскаду патологічних реакцій. Гемодинамічний стрес індукується порушенням тубулогломерулярного зворотного зв'язку, що призводить до гіперфільтрації та втрати подоцитів через феномен «невідповідної гіпертрофії». Метаболічний пресинг викликає мітохондріальну дисфункцію та хронічний стрес ендоплазматичного ретикулума. Визначено критичну роль блокади процесів мітофагії та індукції клітинного старіння. Деталізовано механізми активації інфламасоми NLRP3 з подальшим піроптозом, а також висвітлено новітні дані щодо впливу дисбіозу кишечника та епігенетичної пам'яті (*miR-21*) на незворотність фіброгенезу. Таким чином, ураження нирок при ожирінні є комплексним багатофакторним процесом. Інтеграція цих механізмів у межах кардіо-нирково-метаболічного (КНМ) синдрому відкриває нові можливості для ранньої діагностики та розробки таргетної молекулярної нефропротекції.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, ожиріння-асоційована гломерулопатія, ліпотоксичність нирок, інфламасома NLRP3, мітофагія, мікробіом, епігенетика.

### Введення

Ожиріння є однією з найскладніших глобальних проблем сучасної медицини. За останні десятиліття його поширеність набула характеру пандемії неінфекційної етіології. Згідно з останніми епідеміологічними оцінками, понад 650 мільйонів дорослих у світі страждають на клінічно виражене ожиріння, а загальна кількість осіб із надлишковою масою тіла перевищує 2 мільярда [1, 2].

Особливе занепокоєння світової медичної спільноти викликає тісний зв'язок епідемії ожиріння з розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН). Встановлено, що надлишкова маса тіла та акумуляція вісцерального жиру підвищують ризик розвитку ХХН як опосередковано (шляхом ініціації артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу), так і безпосередньо, виступаючи незалежним тригером ураження ниркової паренхіми. У клінічній практиці цей специфічний стан верифікується як ожиріння-асоційована гломерулопатія (ОАГ) - патологія, що клінічно маніфестує субнефротичною або нефротичною протеїнурією, початковою гіперфільтрацією та розвитком вторинного фо-

кально-сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС) переважно перихілярного підтипу [3, 4].

Патогенез ураження нирок при ожирінні характеризується надзвичайною складністю. Протягом останніх років (2020–2025 рр.) науковий фокус суттєво змістився з виключно гемодинамічних теорій на субклітинний та молекулярний рівень. Дослідники активно вивчають феномени внутрішньоклітинної ліпотоксичності, блокування процесів аутофагії, механотрансдукції, епігенетичні модифікації та вплив кишкового мікробіома (вісь «кишечник-нирки») [5, 6].

**Метою** даного огляду є комплексний аналіз та узагальнення найсучасніших світових наукових уявлень про гемодинамічні, метаболічні, імунзапальні та молекулярні механізми ураження нирок при ожирінні.

### Матеріали та методи дослідження

Для підготовки огляду було проведено системний пошук у міжнародних наукометричних базах даних PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science Core Collection та PubMed Central (PMC). З

метою забезпечення найвищої актуальності матеріалу хронологічні рамки пошуку були суворо обмежені 2020–2025 роками. Пошукова стратегія базувалася на комбінації MeSH-термінів: “obesity-related glomerulopathy”, “renal lipotoxicity”, “glomerular hyperfiltration”, “NLRP3 inflammasome”, “gut-kidney axis”, “epigenetics in CKD”. До фінального аналізу включено ключові оригінальні дослідження, огляди та міжнародні настанови (KDIGO), які найбільш повно розкривають патофізіологічні механізми впливу ожиріння на структуру та функцію нирок.

### Результати та їх обговорення

#### **Гемодинамічні механізми, біомеханічний стрес та механотрансдукція**

Гемодинамічні зрушення є первинним, ініціюючим механізмом ОАГ. Збільшення об'єму жирової тканини та загальної маси тіла вимагає пропорційного посилення серцевого викиду, що призводить до хронічного збільшення ниркового плазматому.

Основою гемодинамічного пошкодження є розвиток клубочкової гіперфільтрації та внутрішньоклубочкової гіпертензії. Згідно з останніми дослідженнями, ключову роль у цьому відіграє порушення тубулогломерулярного зворотного зв'язку [3]. Надлишкова реабсорбція глюкози та натрію в проксимальних каналцях через рецептори SGLT1/SGLT2 призводить до зменшення доставки натрію до *macula densa*. Це сприймається юкстагломерулярним апаратом як сигнал про “зниження” об'єму первинної сечі, що рефлекторно викликає вазодилатацію аферентної артеріоли. На тлі одночасного спазму еферентної артеріоли формується потужний «гідралічний затискач». Цей тиск призводить до фізичного розтягнення капілярів - гломеруломегалії.

Сучасні дані акцентують увагу на феномені механотрансдукції: розтягнення капілярів спричиняє критичний стрес зсуву та напруження розтягування для подоцитів. Через механочутливі іонні канали (зокрема Piezo1 та TRPC6) у цитоплазму подоцитів масивно надходить кальцій. Це

активує комплекс mTORC1, який змушує клітини гіпертрофуватися для покриття збільшеної площі базальної мембрани. Оскільки подоцити є термінально диференційованими клітинами без здатності до проліферації, виникає феномен «невідповідності гіпертрофії». Відростки подоцитів стоншуються, щільні діафрагми деградують, клітини відриваються від мембрани та виводяться з сечею. [4].

#### **Метаболічний стрес: інсулінорезистентність, ліпотоксичність та стрес ендоплазматичного ретикулума (ЕПР).**

Метаболічний фенотип вісцерального ожиріння здійснює прямий цитотоксичний вплив на тканину нирок. Інсулінорезистентність (IP) та компенсаторна гіперінсулінемія стимулюють рецептори інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) на мембранах мезангіальних клітин. Критичним фактором ушкодження є ниркова ліпотоксичність. Надлишок циркулюючих вільних жирних кислот (ВЖК) поглинається епітеліоцитами проксимальних каналців та подоцитами через специфічні трансмембранні білки-переносники (CD36 та FABP4) [7]. Внутрішньоклітинна акумуляція токсичних проміжних ліпідних метаболітів, зокрема церамідів та діацилгліцеролів, швидко перевищує здатність мітохондрій до їх в-окислення. Це викликає мітохондріальну дисфункцію та надмірну генерацію активних форм кисню (АФК).

Крім того, перевантаження клітин ліпідами порушує процеси фолдингу білків, що індукує потужний стрес ЕПР. Хронічна активація сенсорів ЕПР (*PERK*) запускає транскрипцію проапоптотичного білка CHOP. У результаті тубулярні клітини та подоцити масово гинуть шляхом ліпоапоптозу, формуючи вогнища інтерстиціального склерозу [5].

**Блокада аутофагії, дефектна мітофагія та клітинне старіння.** Дослідження останніх п'яти років виділяють порушення процесів внутрішньоклітинного кліренсу як один із фундаментальних драйверів ОАГ. Аутофагія є еволюційно законсервованим механізмом деградації пошкоджених органел. При ожирінні хро-

нічний надлишок нутрієнтів (глюкози, амінокислот, ВЖК) призводить до стійкої гіперактивації кінази mTORC1 та одночасного пригнічення АМФ-активованої протеїнкінази (АМПК) - головного клітинного сенсора енергетичного дефіциту.

Такий “перегодований” метаболічний статус повністю блокує аутофагію та специфічну мітофагію. Накопичення дисфункціональних мітохондрій призводить до витоку мітохондріальної ДНК (мтДНК) у цитозоль. Цитозольна мтДНК розпізнається імунними сенсорами клітини як «чужорідний» патерн, що стрімко активує сигнальний шлях cGAS-STING [5].

Активация цього шляху ініціює передчасне клітинне старіння (*senescence*). Постарілі епітеліоцити та подоцити не вмирають, але припиняють виконувати фільтраційні функції, набуваючи специфічного секреторного фенотипу (SASP - Senescence-Associated Secretory Phenotype). Вони починають масовано виділяти профібротичні цитокіни (TGF- $\beta$ , CTGF), які паракринно стимулюють перетворення локальних резидентних фібробластів на міофібробласти, закріплюючи незворотний інтерстиціальний фіброз.

**Імунозапальна дисрегуляція, інфламасома NLRP3 та піроптоз** Вісцеральна жирова тканина при ожирінні інфільтрується макрофагами, фенотип яких змінюється з протизапального (M2) на агресивний прозапальний (M1). Це викликає системний викид фактору некрозу пухлин альфа (TNF- $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (IL-6).

Потрапляючи в нирковий мікроциркуляторний русло, ці цитокіни, а також молекули-тригери (DAMPs) - кристали холестерину, сечова кислота та внутрішньоклітинні кераміди, активують багатобілковий цитозольний комплекс — інфламасому NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) [8].

Збірка інфламасоми NLRP3 в подоцитах та клітинах тубулярного епітелію призводить до активації ферменту каспази-1. Активна каспаза-1 розщеплює попередники прозапальних інтерлейкінів (pro-

IL-1 $\beta$  та pro-IL-18) до їх надзвичайно активних форм. Одночасно вона розщеплює білок гасдермін D (Gasdermin D). N-термінальні фрагменти гасдерміну вбудовуються в клітинну мембрану, утворюючи пори. Через ці пори вміст клітини виливається в інтерстицій, викликаючи специфічну запальну загибель клітини — піроптоз [8, 9]. Це масоване вивільнення внутрішньоклітинних факторів діє як сигнал тривоги для імунної системи нирки, провокуючи потужне запалення та колагеноутворення. Адипокіновий дисбаланс значно посилює цей процес: гіперлептинемія стимулює синтез фібронектину, тоді як дефіцит адипонектину позбавляє нирки ендотеліального захисту [10, 11].

**Гіперактивність нейрогуморальних систем та феномен компресії нирки** Традиційно гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) розглядалася як наслідок ниркової ішемії. Проте специфікою ожиріння є те, що гіпертрофовані вісцеральні адипоцити містять повний набір ферментів для локального синтезу ангіотензиногену та ангіотензину II, незалежно від ниркового реніну [12]. Це призводить до системної та локальної вазоконстрикції. Крім того, сучасні дослідження вказують на ліганд-незалежну активацію мінералокортикоїдних рецепторів (МКР) у нирках під впливом оксидативного стресу, що індукує запалення і фіброз навіть за нормально-го рівня альдостерону.

Важливим макроструктурним та біомеханічним фактором є ектопічне відкладення жирової тканини безпосередньо в нирковому синусі. Це накопичення призводить до фізичної компресії ниркових вен та лімфатичних судин, формуючи феномен «нирки у жорсткій капсулі» [13]. Така механічна компресія значно сповільнює венозний відтік, підвищує інтерстиціальний тиск і посилює гіпоксію мозкового шару нирки. Локальна гіпоксія, у свою чергу, діє як потужний стимул для юкстагломерулярного апарату до додаткового синтезу реніну, замикаючи хибне коло ниркової гіпертензії.

**Вісь «кишечник-нирки»: роль кишкового мікробіома та уремічних токсинів.** Надсучасним напрямком досліджень у нефрології є вісь «кишечник-нирки». Раціон з високим вмістом жирів та рафінованих вуглеводів спричиняє глибокий дисбіоз кишечника: знижується мікробне різноманіття та зменшується популяція бактерій, що продукують захисні коротколанцюгові жирні кислоти.

Це призводить до деградації слизового шару кишечника та руйнування щільних контактів між ентероцитами (синдром «дірявого кишечника»). Через порушений кишковий бар'єр у системний кровотік масивно проникає бактеріальний ліпополісахарид (LPS), викликаючи метаболічну ендотоксемію. Більше того, змієна мікрофлора починає інтенсивно метаболізувати амінокислоти (триптофан, тирозин) до попередників уремічних токсинів, таких як індоксилсульфат, *p*-крезилсульфат та триметиламін-N-оксид (ТМАО) [9]. Ці молекули вільно фільтруються в нирках, де чинять пряму токсичну дію: вони руйнують глікокалікс гломерулярного ендотелію та безпосередньо активують профібротичні сигнальні шляхи, зокрема Wnt/*w*-catenin, у тубулярних епітеліоцитах, значно прискорюючи прогресування ХХН.

**Епігенетичні модифікації та феномен «метаболічної пам'яті»** Фундаментальним відкриттям останніх років є доказ того, що ураження нирок при ожирінні супроводжується глибокими епігенетичними змінами. Вони формують феномен «метаболічної пам'яті» - стійкість патологічних профібротичних процесів у нирковій паренхімі навіть після нормалізації маси тіла та метаболічних показників [6].

Основними механізмами епігенетичної модуляції є змієні експресії мікроРНК (miRNA) та аберантне метилювання ДНК. Доведено, що ліпотоксичне середовище індукує різку гіперекспресію профібротичної мікроРНК-21 (miR-21). Ця молекула критично пригнічує білок SMAD7 (природний інгібітор TGF- $\beta$ ), тим самим звільняючи шлях для неконтрольованого синте-

зу колагену. Одночасно спостерігається гіперметилювання промотора гена Klotho — головного анти-вікового і нефропротекторного гена, що майже повністю пригнічує його транскрипцію. Змієні в ацетилюванні гістонів (через дисбаланс гістон-деацетилази) додатково «цементують» профібротичний транскриптомний профіль ниркових клітин.

**Кардіо-нирково-метаболічний (КНМ) синдром.** Сучасне розуміння патофізіології ОАГ виходить далеко за межі ізольованого ураження ниркової паренхіми, що знайшло своє відображення у концепції кардіо-нирково-метаболічного (КНМ) синдрому, офіційно впровадженого Американською асоціацією серця у 2023 році. Ця інтегральна модель розглядає вісцеральне ожиріння як центральний метаболічний вузол, що запускає каскад взаємопов'язаних порушень у серцево-судинній системі, нирках та обміні речовин, формуючи єдиний патофізіологічний континуум. В основі синдрому лежить системна ендотеліальна дисфункція та хронічний оксидативний стрес, зумовлені гіперліпідемією та системним запаленням, що призводить до зниження біодоступності оксиду азоту. Це одночасно порушує авторегуляцію ниркового кровотоку та спричиняє зростання жорсткості міокарда, пояснюючи високу частоту поєданого розвитку ХХН та серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду [14, 15].

Важливою ланкою КНМ-синдрому є нейрогуморальний перехрест (cross-talk), при якому гіперактивація РААС та симпатичної нервової систем не лише травмує гломерулярний апарат через внутрішньоклубочкову гіпертензію, але й безпосередньо стимулює фіброз міокарда. У результаті формується патологічне коло, де ниркова гіпоксія посилює затримку натрію та збільшує передвантаження на серце, а прогресуюче зниження серцевого викиду призводить до вторинної гіпоперфузії нирок. Спільність профібротичного профілю підтверджується тим, що прозапальні цитокіни, такі як TNF- $\beta$  та IL-1 $\beta$ , разом із

надлишком лептину, одночасно активують інфламасому NLRP3 як у подоцитах, так і в кардіоміоцитах, зумовлюючи синхронне заміщення функціональної тканини обох органів колагеновим матриксом [8, 14].

Концепція КНМ-синдрому передбачає стадійний розвиток патології: від початкового метаболічного ризику при надлишковій вазі до субклінічного ураження органів-мішеней, що маніфестує альбумінурією, і зрештою до клінічно вираженої ниркової недостатності та серцево-судинних катастроф. Таким чином, ОАГ розглядається не як локальний дефект, а як нирковий прояв системної метаболічної катастрофи, де ліпотоксичність та інсулінорезистентність конвертуються у структурну деградацію серця та нирок через ідентичні механізми клітинного старіння та фіброзу. Такий цілісний підхід підкреслює стратегічну важливість ранньої таргетної нефропротекції для збереження загального кардіометаболічного здоров'я пацієнта.

Ураження нирок при ожирінні є яскравим прикладом мультифакторної та багаторівневої патології. Сучасна наука остаточно відійшла від спрощеного розуміння ОАГ, як наслідку виключно гемодинамічного перевантаження. Сьогодні очевидно, що механічне розтягнення клубочків відбувається на тлі глибокого внутрішньоклітинного метаболічного виснаження.

Ліпотоксичність та надлишок нутрієнтів гіперактивують шлях mTORC1, що паралізує систему аутофагії та мітофагії, позбавляючи клітину здатності до очищення та регенерації. На цьому метаболічно скомпрометованому тлі гіперактивація інфламасоми NLRP3, адипокіновий дисбаланс та безперервне надходження уремічних токсинів через кишковий дисбіоз виступають потужними прискорювачами імунного запалення.

Більше того, епігенетичні зміни пояснюють резистентність прогресування нефропатії до простої корекції ваги на пізніх етапах розвитку захворювання.

Саме безперервна інтеграція гемодинамічних, клітинно-метаболічних (стрес ЕПР, старіння) та епігенетичних факторів формує "порочне коло" незворотного тубулоінтерстиціального склерозування та глобальної втрати нефронів.

### Висновки

Ожиріння є самостійним та потужним індуктором ураження нирок (ОАГ), патогенез якого базується на синергічній взаємодії гемодинамічного, метаболічного та імунозапального стресу. Гемодинамічна гіперфільтрація ініціює механічне ушкодження та втрату подоцитів через феномен невідповідної гіпертрофії. Водночас метаболічний пресинг (ліпотоксичність ВЖК) руйнує мітохондріальний апарат клітин і викликає стрес ендоплазматичного ретикулула. До ключових молекулярних механізмів фіброгенезу, які перебувають у центрі сучасних досліджень, належать: блокада процесів аутофагії та індукція клітинного старіння (*senescence*), гіперактивація інфламасоми NLRP3 з подальшим піроптозом, а також накопичення уремічних токсинів унаслідок мікробіомного дисбіозу кишечника. Стійкість патологічних змін ниркової тканини значною мірою пояснюється епігенетичною модуляцією (гіперекспресія miR-21, гіперметилування гена Klotho), що формує феномен клітинної «метаболічної пам'яті». Розгляд ожиріння-асоційованої ХХН у межах концепції кардіо-нирково-метаболічного синдрому підкреслює необхідність розробки новітніх комплексних підходів не лише для гемодинамічного контролю, але й для ранньої таргетної молекулярної нефропротекції.

### References

1. Kong Y., Yang H., Nie R., et al. 2025, «Obesity: pathophysiology and therapeutic interventions», *Molecular biomedicine*, Vol. 6, No 1, p. 25. DOI: 10.1186/s43556-025-00264-9.
2. Zhang X., Ha S., Lau H. C., Yu J. 2023, «Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities», *Seminars in cancer biology*, Vol. 92, pp. 16-27. DOI: 10.1016/j.semcancer.2023.03.008.
3. Prasad R., Jha R. K., Keerti A. 2022, «Chronic

- Kidney Disease: Its Relationship With Obesity», *Cureus*, Vol. 14, No 10, e30535. DOI: 10.7759/cureus.30535.
4. Haruhara K., et al. 2024, «Podocyte density as a predictor of long-term kidney outcome in obesity-related glomerulopathy», *Kidney International*, Vol. 106, No 3, pp. 496-507. DOI: 10.1016/j.kint.2024.05.025.
  5. Kume S., Maegawa H. 2020, «Lipotoxicity, Nutrient-Sensing Signals, and Autophagy in Diabetic Nephropathy», *JMA journal*, Vol. 3, No 2, pp. 87-94. DOI: 10.31662/jmaj.2020-0005.
  6. Reddy M. A., et al. 2024, «Update: the role of epigenetics in the metabolic memory of diabetic complications», *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, Vol. 326, No 5, pp. F757-F767. DOI: 10.1152/ajprenal.00115.2024.
  7. Xu D., et al. 2024, «IL-33 regulates adipogenesis via Wnt/β-catenin/PPAR-γ signaling pathway in preadipocytes», *Journal of translational medicine*, Vol. 22, No 1, p. 363. DOI: 10.1186/s12967-024-05180-0.
  8. Sun Y., et al. 2025, «Mechanisms of NLRP3 inflammasome in chronic kidney disease and the effects of traditional Chinese medicines», *Renal failure*, Vol. 47, No 1, p. 2538798. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2538798.
  9. Zhang L., et al. 2023, «The gut-kidney axis in chronic kidney disease: a vicious cycle of microbial dysbiosis and uremic toxin accumulation», *Frontiers in Immunology*, Vol. 14, 1301912. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1301912.
  10. Lindfors S., et al. 2025, «Integrin Trafficking, Fibronectin Architecture, and Glomerular Injury upon Adiponectin Receptor 1 Depletion», *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 36, No 5, pp. 825-844. DOI: 10.1681/ASN.0000000611.
  11. Al-Ghimlas F., et al. 2023, «Obesity-related kidney disease: Beyond hypertension and insulin-resistance», *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 13, 1095211. DOI: 10.3389/fendo.2022.1095211.
  12. Jiang Z., et al. 2023, «Obesity and chronic kidney disease», *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, Vol. 324, No 1, pp. E24-E41. DOI: 10.1152/ajpendo.00179.2022.
  13. Sandino J., et al. 2022, «Novel Insights in the Physiopathology and Management of Obesity-Related Kidney Disease», *Nutrients*, Vol. 14, No 19, p. 3937. DOI: 10.3390/nu14193937.
  14. Ndumele C. E., et al. 2023, «Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association», *Circulation*, Vol. 148, No 20, pp. 1606-1635. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001184.
  15. KDIGO. 2024, «KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD)», *Kidney International*, Vol. 105, No 4S, pp. S117-S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

Вперше надійшла до редакції 28.02.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

## **PATHOGENETICAL INTERPLAY AND METABOLIC CROSSTALK BETWEEN DIABETES AND HYPERURICEMIA: ANALYSIS OF SCIENTIFIC LITERATURE**

**Olenovych O.A.<sup>1</sup>, Bolboka I.S.<sup>1</sup>, Tarabrin O.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Bukovinian State Medical University, Ukraine, [olenovych.olga@bsmu.edu.ua](mailto:olenovych.olga@bsmu.edu.ua)*

<sup>2</sup>*Odessa International Humanitarian University, Odessa, Ukraine*

## **ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПЕРЕХРЕСНІ СИГНАЛИ МІЖ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ: АНАЛІЗ НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

**Оленович О.А.<sup>1</sup>, Болбока І.С.<sup>1</sup>, Тарабрін О.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Буковинський державний медичний університет, Україна, [olenovych.olga@bsmu.edu.ua](mailto:olenovych.olga@bsmu.edu.ua)*

<sup>2</sup>*Одеський міжнародний гуманітарний університет, Одеса, Україна*

### *Authors Information*

*Olenovych O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-8885>*

*Tarabrin O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-5955>*

*Bolboka I.S. <https://orcid.org/0009-0004-0518-3448>*

### **Summary/Резюме**

**Background.** The comorbidity of hyperuricemia (HUA) and diabetes mellitus (DM) represents a substantial global public health burden. Epidemiological evidence indicates that approximately 22–36 % of diabetic patients exhibit elevated serum uric acid (UA) levels. Emerging data demonstrate that this relationship extends beyond simple coexistence, forming a complex, bidirectional pathogenetical “vicious cycle” where each disorder mutually drives and exacerbates the progression of the other.

**Aim.** To summarize and systematize current scientific literature regarding the bidirectional metabolic crosstalk and shared molecular mechanisms underlying the mutual aggravation of hyperuricemia and diabetes mellitus.

**Material and Methods.** A comprehensive analysis of scientific publications was conducted using international databases and search engines, including Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed Medline, and Embase, focusing on the molecular, cellular, and clinical aspects of concurrent DM and HUA

**Results and Discussion.** The relationship between serum UA and fasting plasma glucose levels exhibits a non-linear, inverted U-shaped curve. On one hand, DM and its associated insulin resistance (IR) stimulate hepatic UA synthesis and enhance renal UA reabsorption in the proximal tubules via the upregulation of the URAT1 transporter, driven by compensatory hyperinsulinemia. Visceral obesity further accelerates this process through increased xanthine oxidoreductase expression in adipose tissue induced by local hypoxia and accelerated lipid catabolism.

On the other hand, chronic HUA directly induces IR in insulin-sensitive tissues, including the liver, skeletal muscle, myocardium, and adipose tissue. The underlying molecular pathways involve the activation of the NLRP3 inflammasome and the NF-κB signaling

cascade, alongside the induction of endoplasmic reticulum and oxidative stress (via NADPH oxidase activation). This cascade impairs insulin receptor substrate 1 (IRS1/2) phosphorylation and suppresses the downstream PI3K/Akt signaling pathway, ultimately blocking GLUT4 translocation and cellular glucose uptake.

Furthermore, HUA exerts profound cytotoxic effects on pancreatic  $\beta$ -cells. Elevated UA levels induce mitochondrial dysfunction, trigger early autophagy, and promote islet cell apoptosis via the activation of ERK/AMPK and PPAR- $\gamma$ -Pck1-mTOR signaling pathways. Additionally, UA blunts glucose-induced insulin secretion by binding to key arginine residues, closing a self-reinforcing loop of metabolic deterioration. In type 1 DM, HUA acts as a trigger for aberrant immune activation (M1 macrophage polarization and Th1-cell differentiation), while type 1 DM sustains HUA through diabetic nephropathy and impaired renal urate excretion.

**Conclusions.** Hyperuricemia is not merely a passive byproduct of diabetic metabolic shifts but an active predictor and driver of insulin resistance and  $\beta$ -cell apoptosis. Elucidating the precise molecular mechanisms of this metabolic crosstalk highlights the clinical necessity of monitoring and targeting uric acid pathways as a novel therapeutic approach to mitigate cardiovascular and metabolic risks in patients with DM.

**Keywords:** *diabetes mellitus, hyperuricemia, uric acid, insulin resistance, oxidative stress, inflammation, pancreatic  $\beta$ -cells.*

**Актуальність.** Коморбідність гіперурикемії (ГУА) та цукрового діабету (ЦД) є серйозною проблемою сучасної системи охорони здоров'я. Епідеміологічні дані свідчать, що від 22 % до 36 % пацієнтів із ЦД мають підвищений рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові. Сучасні дослідження доводять, що цей взаємозв'язок виходить за межі простого поєднання двох метаболічних розладів і являє собою складний двоспрямований патогенетичний цикл («порочне коло»), де кожен стан взаємно обтяжує перебіг іншого.

**Мета роботи.** Систематизувати та узагальнити сучасні дані наукової літератури щодо двоспрямованих метаболічних перехресних сигналів та спільних патогенетичних механізмів, які зумовлюють взаємне обтяження гіперурикемії та цукрового діабету.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексний аналіз наукових публікацій у міжнародних базах даних та пошукових системах Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed Medline та Embase, присвячених молекулярним та клінічним аспектам поєднання ЦД та ГУА.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що взаємозв'язок між рівнем СК та глюкозою натщесерце має нелінійний характер (перевернута U-подібна крива). З одного боку, ЦД та супутня інсулінорезистентність (ІР) стимулюють синтез СК у печінці та посилюють її реабсорбцію в проксимальних канальцях нирок через ап-регуляцію транспортера URAT1 під впливом компенсаторної гіперінсулінемії. Вісцеральне ожиріння посилює цей процес через активацію ксантиноксидоредуктази в жировій тканині під дією гіпоксії та надлишкового ліпідного обміну.

З іншого боку, хронічна ГУА безпосередньо індукує розвиток ІР в інсуліночутливих тканинах (печінка, м'язи, міокард, жирова тканина). Молекулярні механізми включають активацію інфламасоми NLRP3 та сигнального шляху NF- $\kappa$ B, розвиток ендоплазматичного ретикулярного та оксидативного стресу (через активацію NADPH-оксидази), що призводить до порушення фосфорилування субстрату інсулінового рецептора 1 (IRS1/2) та пригнічення шляху PI3K/Akt, блокуючи транслокацію GLUT-4 та утилізацію глюкози.

Окрему увагу приділено руйнівному впливу ГУА на функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Надлишок СК викликає мітохондріальну дисфункцію, запускає процеси ранньої автофагії та апоптозу острівцевих клітин через активацію сигнальних шляхів ERK/AMPK та PPAR- $\gamma$ -Pck1-mTOR, а також знижує чутливість секретії інсуліну до стимуляції глюкозою, замикаючи самопідтримуваний цикл метаболічної деградації. При ЦД 1-го типу ГУА виступає тригером аномальної імунної активації (поляризація макрофагів у прозапальний фенотип M1 та диференціація Th1-клітин), тоді як ЦД 1-го типу підтримує ГУА через діабетичну нефропатію та порушення ниркової екскреції уратів.

**Висновки.** Гіперурикемія є не лише наслідком метаболічних зсувів при цукровому діабеті, але й самостійним предиктором та драйвером прогресування інсулінорезистентності та апоптозу  $\beta$ -клітин. Розуміння молекулярних механізмів цього метаболічного перехрестя відкриває нові терапевтичні стратегії, спрямовані на контроль рівня сечової кислоти для покращення прогнозу у пацієнтів із ЦД та метаболічним синдромом.

**Ключові слова:** цукровий діабет, гіперурикемія, сечова кислота, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, запалення,  $\beta$ -клітини підшлункової залози.

## Introduction

According to current concepts, diabetes mellitus (DM) is defined as a complex of pathological alterations and metabolic disturbances resulting from absolute and/or relative insulin deficiency. The development of metabolic derangements, particularly in carbohydrate and lipid metabolism, leads to the onset and progression of specific chronic diabetic complications, which ultimately influence the course of the disease and its prognosis. In recent years, increasing attention has been directed toward the state of purine metabolism in DM and the potential role of alterations in uric acid metabolism — the end product of purine metabolism — in the manifestation and progression of this endocrine disorder [8, 11, 20].

The comorbidity of hyperuricemia (HUA) and DM has emerged as a critical public health concern [20, 32, 38, 40]. Epidemiological studies reveal that around 22-36 % of diabetic patients exhibit elevated serum uric acid levels, with HUA prevalence increasing in parallel with DM severity [1, 38, 43]. Notably, HUA independently increases DM risk [8], and correlates with both microvascular (e.g., cardiomyopathy [14], nephropathy [2], retinopathy [11, 32]) and macrovascular complications (e.g., atherosclerosis [31]) in diabetic populations.

Emerging evidence suggests this relationship extends beyond simple comorbidity of metabolic disorders, but rather involves reciprocal metabolic interactions [5].

## Aim

While past studies have explored the pathogenesis and treatment targets of HUA and diabetes, the further scientometric study is still necessary to summarize, the bidirectional metabolic crosstalk between hyperuricemia and DM, that drive their mutual exacerbation.

## Material and Methods

Current data on pathogenetical mutual mechanisms of DM and HUA were analyzed by conducting searches on Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed Medline, and Embase for relevant scientific research.

## Results and Discussion

Uric acid (UA), the final product of purine nucleotide catabolism, is primarily generated in the liver (through the enzymatic degradation of hypoxanthine and xanthine via xanthine oxidase (XOD) [5, 6]), intestines, and vascular endothelium as the end product of an exogenous purine from food (100-200 mg/day) and endogenously (500-600 mg/day) from damaged, dying, and dead cells, whereby nucleic acids, adenine, and guanine, are degraded into UA [41]; and UA excreted

by the kidney (70 %) and intestine (30 %) in the end [5, 6].

Thereby, UA levels are regulated by a balance between production (endogenous synthesis and dietary intake) and excretion (renal and intestinal pathways). About 35 % of UA is secreted into the intestinal lumen via ABCG2 transporter, where gut microbiota (e.g., *Lactobacillus*, *Pseudomonas*) metabolize UA into allantoin. Approximately 65 % of UA is excreted by the kidneys. After glomerular filtration, UA undergoes reabsorption (90 %) and secretion in proximal tubules. Key transporters include URAT1 and GLUT9 which mediate UA reabsorption. ABCG2 and NPT4 promote UA secretion into urine [5, 6].

HUA and DM share a bidirectional causal relationship.

Many studies have identified an inverted U-shaped relationship between UA and fasting plasma glucose (FPG) level, with the dynamics of the association changing according to the varying extent of glucose tolerance [14, 48]. Recently, the study of Shi et al. identified a non-linear, inverted U-shaped association between UA and FPG levels in a representative sample from Northwest China [30]. Insulin has been recognized to enhance UA synthesis by facilitating the activities of both xanthine dehydrogenase and purine nucleoside phosphorylase [42]. Increased serum insulin levels could potentially promote the reabsorption of renal UA in the kidneys by upregulating the URAT1 [33]. The Mendelian randomization (MR) finding is hyperinsulinemia leads to HUA but not the other way around [23].

Obviously, hyperinsulinemia, accompanying insulin resistance (IR) in type 2 diabetes mellitus (T2DM), play a crucial regulatory role for UA [42]. Individuals with T2DM or prediabetic conditions demonstrate significantly elevated serum UA levels relative to normoglycemic controls [11]. IR and visceral obesity play a crucial role in this metabolic process [35]. Adipose tissue plays a critical role in UA metabolism, where

xanthine oxidoreductase (XOR) — the enzyme responsible for the final step of UA production — is highly expressed. In obesity, adipose tissues exhibit elevated XOR activity, leading to increased UA secretion. This upregulation of XOR may be driven by hypoxia and excessive lipid metabolism, which depletes nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). IR serves as a key mediator linking obesity to HUA. Notably, adipose IR develops earlier than hepatic or systemic IR during obesity progression.

Visceral obesity, closely associated with adipose dysfunction, is a primary contributor to HUA through two interconnected mechanisms: 1) impaired renal excretion: compensatory hyperinsulinemia induced by visceral fat IR reduces renal UA clearance; 2) enhanced hepatic UA synthesis: visceral adipose tissue exhibits intensified lipolysis, releasing free fatty acids into the liver. This stimulates de novo lipogenesis, activates the pentose phosphate pathway, and promotes purine synthesis, ultimately boosting hepatic UA production.

HUA, on its turn, exacerbates type 2 DM (T2DM) through multifaceted pathways that impair insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function [44]. High serum UA levels were a risk factor for T2DM as reported in different population-based studies [32]. According to meta-analyses of cohort studies, each 1 mg/dL (59,48  $\mu$ mol/L) increase in serum levels of UA increases the risk of developing T2DM by about 6-17 % [20, 40].

A meta-analysis [8, 20] found that each 1 mg/dL increase in serum uric acid levels is linked to a 17 % higher risk of type 2 diabetes, suggesting that uric acid could be a useful predictive marker for the disease and warrants further study.

Furthermore, there is growing observational evidence that an elevated serum UA level precedes the development of IR and DM [36].

In insulin-sensitive tissues (e.g., liver, myocardium, adipose, and skeletal muscle), elevated UA directly disrupts insulin signaling,

increase IR, thereby suppressing glucose uptake. The IR of liver cells caused by hyperuricemia plays an important role in the development of T2DM. HUA can lead to the activation of the NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome and nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B) pathways, increase the level of oxidative stress, reduce the phosphorylation of insulin receptor substrate 1 (IRS1) Ser307, enhance the phosphorylation of protein kinase B (AKT) Ser473, and impair insulin signaling in liver [33, 37, 42, 47].

Adipose tissue IR serves as a central pathological mechanism underlying metabolic disorders, with HUA exhibiting a strong pathophysiological association. HUA can lead to the hypertrophy of adipocytes, inhibit the leptin-AMPK and IRS/phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt signaling pathway, interfere with fatty acid metabolism, impair the function of adipose tissue, and ultimately result in IR [16].

HUA can also lead to IR in skeletal muscles and myocardium. UA interferes with the translocation and expression of GLUT4 and affects glucose uptake in cardiomyocytes by inhibiting the IRS/PI3K/Akt signaling pathway [46]. In skeletal muscle cells, UA can increase reactive oxygen species (ROS) levels and affect glucose uptake, thereby interfering glucose uptake [5, 6].

At the same time, inflammatory responses are crucial in linking diabetes, HUA, and metabolic syndrome. Elevated UA levels cause chronic low-grade inflammation, closely tied to obesity, diabetes, and cardiovascular diseases (CVD) [6, 29, 41]. UA acts as a pro-inflammatory agent, activating pathways that impact fat metabolism and insulin signaling [21]. For example, studies indicate that high UA levels correlate with increased highly sensitive C-reactive protein (CRP), highlighting a link between inflammation and these diseases [6, 41]. Besides, elevated HUA levels can trigger inflammation and impair glucose metabolism through pathways such as nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) and NLRP3 [37]. A mouse

study indicated that high HUA levels may cause insulin resistance and decreased insulin secretion, potentially leading to T2DM [18, 27]. UA's inflammatory nature may drive this effect, as indicated by higher tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) levels and enzyme activation post-infusion. This inflammation can lead to endothelial cell damage and negatively impact vascular health, elevating CV risk in individuals with diabetes and obesity. Furthermore, inflammatory cells in fat tissue release cytokines, causing inflammation, oxidative stress, and increased HUA

Oxidative stress significantly influences serum UA levels by affecting urate production, excretion, and reabsorption [3, 24, 45]. High UA levels can induce oxidative stress by converting xanthine dehydrogenase to XOD, activating NADPH oxidases and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , and inhibiting antioxidant enzymes, resulting in more free radicals and immune cell activation. Additionally, HUA triggers endoplasmic reticulum stress and boosts ROS production, causing oxidative stress in this proteinsynthesizing organelle. This sequence of events boosts free radicals and oxides, causing lipid, protein, and deoxyribonucleic acid oxidation, leading to cell death and inflammation. Indicators of oxidative stress include higher levels of malondialdehyde, peroxynitrosoides, advanced glycation end products, and lower superoxide dismutase, which can damage beta cells, induce insulin resistance, and speed up diabetes progression. Studies have indicated that diabetic hyperglycemia can generate oxidative stress, raising lipid peroxidation products. This may reduce the number or effectiveness of intracellular insulin receptors, interfere with insulin signaling, and impair the insulin pathway. Consequently, insulin signaling weakens, antioxidant capacity decreases, and ROS production rises during UA synthesis, leading to elevated UA levels. These studies indicate that people with high UA levels and diabetes are more susceptible to oxidative stress, suggesting new treatment approaches for managing UA and enhancing

health and quality of life.

Moreover, abnormal lipid metabolism links diabetes and HUA, with people with diabetes often indicating high triglycerides and low high-density lipoprotein (HDL) levels. HUA can worsen these lipid abnormalities. This changed lipid metabolism raises the risk of CVD and may lead to metabolic syndrome. A study on a Mediterranean population identified low HDL cholesterol (HDL-C) and high blood sugar as independent predictors of HUA [34], indicating their potential combined role in developing metabolic syndrome.

HUA can impact liver lipid metabolism by causing hepatic steatosis and disrupting fatty acid metabolism, leading to increased fatty acid synthesis, reduced oxidation, abnormal lipid metabolism, and insulin resistance. Consequently, compromised insulin sensitivity worsens diabetes progression. Both hyperglycemia and hyperlipidemia contribute to beta cell dysfunction in newly diagnosed patients with T2DM, and either condition can independently increase IR [26].

In diabetes, high blood glucose from IR or inadequate insulin can increase liver gluconeogenesis and disrupt lipid metabolism, causing oxidative stress and inflammation, which may lead to HUA. Small molecule inhibitors targeting fatty acid synthase have been indicated to enhance liver function, reduce inflammation, and lower oxidative stress in obese mice on a high sugar diet [45]. Consequently, high glucose levels can increase fatty acid production, leading to their accumulation and impacting UA synthesis and excretion.

Oxidative stress and inflammation induced by HUA is generally regarded as an initiating factor for the dysfunction of pancreatic  $\beta$ -cells — a central link in the pathogenesis of DM. HUA causes multifaceted damage to pancreatic  $\beta$ -cells. UA can disrupt the mitochondrial function of pancreatic  $\beta$ -cells, thereby affecting energy production, metabolic activities and promoting the occurrence of early autophagy

[7, 18]. UA inhibits the growth of pancreatic  $\beta$ -cells by activating the extracellular signal-regulated kinase (ERK) and AMPK pathways [45], hindering cell proliferation [7]. High UA levels can cause insulin resistance in islet beta cells by raising ROS and disrupting the IRS2/AKT pathway [26]. Furthermore, the PPAR- $\gamma$ -Pck1-mTOR pathway might play a role in islet cell apoptosis due to high UA [16]. Besides the mechanisms mentioned above, HUA may block the signaling coupling process between glucose metabolism and insulin secretion by binding to key arginine residues, leading to a diminished response of insulin secretion to glucose stimulation [27].

Thus, a self-reinforcing « $\beta$ -cell dysfunction loop» links the cycle of metabolic disorders between hyperuricemia and DM: UA-induced IR and lipotoxicity increase  $\beta$ -cell workload, while  $\beta$ -cell failure exacerbates hyperglycemia and purine metabolism dysregulation, further elevating UA levels. This vicious cycle underpins the clinical interplay between HUA and DM progression, highlighting UA as both a contributor and consequence of metabolic deterioration.

The metabolic crosstalk between type 1 diabetes mellitus (T1DM) and HUA is established as well and mediated by the immune system and kidneys. Autoimmune-mediated pancreatic  $\beta$ -cells destruction is recognized as the central mechanism underlying T1DM. Accumulating evidence indicates that HUA drives abnormal immune activation, characterized by elevated peripheral CD4<sup>+</sup> T cells, macrophage polarization toward the pro-inflammatory M1 phenotype, and enhanced differentiation of Th1-cells [6]. Conversely, T1DM exacerbates HUA through renal dysfunction [28], inducing impairment of UA excretion.

Studies show conflicting results as to whether UA is a biomarker of renal dysfunction or if it has an etiologic role in the progression of chronic kidney disease.

The study of Shi et al. also found that reduced insulin secretion due to altered  $\beta$ -cell function can initiate the competitive

reabsorption between glucose and UA. In the proximal tubule, where both glucose and UA are reabsorbed, increased glucose concentrations in the urine may competitively inhibit the reabsorption of UA, which is mediated by the actions of sodium-dependent anion transporters. Therefore, the interaction between UA and glucose is dominated by osmotic diuresis when the FPG level is over then threshold [9].

Endothelial dysfunction also plays a crucial role. UA can reduce the bioavailability of nitric oxide (NO), a key molecule for maintaining vascular endothelial function [12]. The reduction in NO leads to vasoconstriction, impaired blood flow regulation, and increased oxidative stress in the renal vasculature [15]. Moreover, HUA can overactivate the renin-angiotensin-aldosterone system, further exacerbating endothelial damage and promoting glomerular hypertension [22, 24, 48]. This glomerular hypertension can cause mechanical stress on the glomerular filtration barrier, leading to albuminuria and progressive renal damage [5, 25].

Besides, experimental studies demonstrated high serum UA levels promoted medial thickening of preglomerular arterioles and were directly correlated with glomerular capillary pressure, which led to ischemia hypoxia and tubulointerstitial fibrosis [17].

In addition, HUA cause direct damage to renal cells. High levels of UA can form monosodium urate (MSU) crystals, which can deposit in collecting ducts and initiate tubular obstruction, trigger an inflammatory response, promoting interstitial fibrosis, albuminuria, leading to tissue injury and cell death [3, 4, 11, 19, 39, 48], subsequently affect the reabsorption and secretion processes, which may further contribute to chronic renal failure.

Moreover, in the study of Katarina F. et al UA was to be associated with future complications independent of renal function at baseline, indicating that UA might serve as an independent risk factor when risk-

stratifying people with newly diagnosed type 1 diabetes [10].

In **conclusion**, a large body of recent evidence suggests that the coexistence of high uric acid and diabetes causes a «vicious cycle», where each disorder aggravates the other through numerous metabolic interplays. Though often associated with type 2 diabetes, insulin resistance, cardiovascular risks, hypertension, metabolic syndrome and hepatosteatosis, hyperuricemia may play an important role in the development and pathogenesis of a number of metabolic, hemodynamic and systemic pathological disturbances in type 1 diabetes mellitus as well, including micro- and macrovascular complications and their consequences. The management of hyperuricemic patients demands more attention and specific features in diagnosis and the therapeutic approach.

### References

1. Alemayehu E, Fiseha T, Bambo GM, Sahile Kebede S, Bisetegn H, Tilahun M et al. Prevalence of hyperuricemia among type 2 diabetes mellitus patients in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2023; 23 (1): 153.
2. Bjornstad P, Laffel L, Lynch J, El Ghormli L, Weinstock RS, Tollefsen SE et al. Elevated Serum uric acid is associated with greater risk for hypertension and diabetic kidney diseases in obese adolescents with type 2 diabetes: an observational analysis from the treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth (TODAY) study. *Diabetes Care.* 2019; 42 (6): 1120–8.
3. Choe JY, Park KY, Kim SK. Oxidative stress by monosodium urate crystals promotes renal cell apoptosis through mitochondrial caspase-dependent pathway in human embryonic kidney 293 cells: mechanism for urate-induced nephropathy. *Apoptosis.* 2015; 20 (1): 38–49.
4. Cri'an TO, Cleophas MC, Oosting M et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (4): 755-762.
5. Du L, Zong Y, Li H, Wang Q, Xie L, Yang B et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9 (1): 212.
6. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review.

- Journal of advanced research. 2017; 8 (5): 487-493.
7. Hu Y, Zhao H, Lu J, Xie D, Wang Q, Huang T et al. High uric acid promotes dysfunction in pancreatic beta cells by blocking IRS2/AKT signalling. *Mol Cell Endocrinol.* 2021; 520: 111070.
  8. Jiang J, Zhang T, Liu Y, Chang Q, Zhao Y, Guo C et al. Prevalence of diabetes in patients with hyperuricemia and gout: a systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2023; 23 (6): 103–17.
  9. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasa MA, et al. HUA, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71: 851–65. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009
  10. Katarina F, Katarina E O, Hans A, Jan B, Jan WE, Sofa G, Lennarth N, Mona L O. Uric acid and future complications in young individuals with type 1 diabetes: results from the Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) and the National Diabetes Registry of Sweden (NDR). *Diabetologia.* 2026; 69: 50–58 <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06561-w>
  11. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32 (9): 1737–42.
  12. Lee TS, Lu TM, Chen CH, Guo BC, Hsu CP. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway. *Redox Biol.* 2021; 46: 102108.
  13. Li D, Wang D, Dai X, Ni Y, Xu X. Change of serum uric acid and progression of cardiometabolic multimorbidity among middle aged and older adults: a prospective cohort study. *Front Public Health.* 2022; 10: 1012223.
  14. Li H, Zha X, Zhu Y, Liu M, Guo R, Wen Y. An Invert U-Shaped Curve: Relationship Between Fasting Plasma Glucose and Serum Uric Acid Concentration in a Large Health Check-Up Population in China. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (16): e3456.
  15. Lichtenberger FB, Xu M, Erdoğyan C, Fei L, Mathar I, Dietz L et al. Activating soluble guanylyl cyclase attenuates ischemic kidney damage. *Kidney Int.* 2025; 107 (3): 476–91.
  16. Liu C, Zhou XR, Ye MY, Xu XQ, Zhang YW, Liu H et al. RBP4 is associated with insulin resistance in hyperuricemia-induced rats and patients with hyperuricemia. *Front Endocrinol.* 2021; 12: 653819. doi: 10.3389/fendo.2021.653819
  17. Liu M, Ning X, Li R et al. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis. *J Cell Mol Med.* 2017; 21 (7): 1248-1259.
  18. Lu J, He Y, Cui L, Xing X, Liu Z, Li X et al. Hyperuricemia predisposes to the onset of diabetes via promoting pancreatic beta-cell death in uricase-deficient male mice. *Diabetes.* 2020; 69 (6): 1149–63.
  19. Luo SF, Chin CY, Ho LJ, Tseng WY, Kuo CF, Lai JH. Monosodium urate crystals induced ICAM-1 expression and cell-cell adhesion in renal mesangial cells: implications for the pathogenesis of gouty nephropathy. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53 (1): 23–32.
  20. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56864.
  21. Mandal AK, Leask MP, Sumpter NA, Choi HK, Merriman TR, Mount DB. Genetic and physiological effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on human urate homeostasis. *J Am Soc Nephrol: JASN.* 2023; 34: 451–66. doi: 10.1681/ASN.0000000000000054
  22. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 282 (6): F991–7.
  23. McCormick N, O'Connor MJ, Yokose C et al. Assessing the Causal Relationships Between Insulin Resistance and Hyperuricemia and Gout Using Bidirectional Mendelian Randomization. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (11): 2096-2104.
  24. Milanesi S, Verzola D, Cappadona F, Bonino B, Murugavel A, Pontremoli R et al. Uric acid and angiotensin II additively promote inflammation and oxidative stress in human proximal tubule cells by activation of toll-like receptor 4. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (7): 10868–76.
  25. Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *Korean J Intern Med.* 2020; 35 (6): 1291–304
  26. Qu X, Lu J, Wu X. The role of PPAR-gamma-PCK1-MTOR signaling pathway in apoptosis of islet cells induced by HUA. *Qingdao Univ Stud J Med Sci.* 2018; 54: 5. doi: 10.11712/jms201802004
  27. Rocic B, Vucic-Lovrencic M, Poje N, Poje M, Bertuzzi F. Uric acid may inhibit glucose-induced insulin secretion via binding to an essential arginine residue in rat pancreatic beta-cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005; 15 (4): 1181–4.
  28. Rosolowsky ET, Niewczas MA, Ficociello LH, Perkins BA, Warram JH, Krolewski AS. Between hyperfiltration and impairment: demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82 (1): S46–53.

29. Shailendra Kumar S, Rina S, Santosh Kumar S, Mir Asif I, Sarika J, Pradeep Kumar R. Prevalence of Obesity in Newly Onset Diabetes Mellitus and Its Relationship with Uric Acid: An Indian Cross-Sectional Study. *Int J Gen Med*. 2023; 16: 1217-1226.
30. Shi H, Liu Y, Yang D, et al. Inverted U-shaped associations between serum uric acid and fasting plasma glucose level in non-diabetic, pre-diabetic, and diabetic adults: A population-based study in China *J Diabetes Investig*. 2024; 15 (4): 483-490.
31. Shi R, Niu Z, Wu B, Hu F. Study on the risk factors for hyperuricaemia and related vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Risk Manag Health Policy*. 2020; 13: 1661-75.
32. Stephen PJ, Mara M-D, Edgar RM et al. Temporal relationship between uric acid concentration and risk of diabetes in a community-based study population. *Am J Epidemiol*. 2014; 179 (6): 684-691.
33. Tanaka Y, Nagoshi T, Takahashi H, Oi Y, Yoshii A, Kimura H et al. URAT1-selective inhibition ameliorates insulin resistance by attenuating diet-induced hepatic steatosis and brown adipose tissue whitening in mice. *Mol Metab*. 2022; 55: 101411.
34. Vayam A, Rivera L, Hernamndez-Mijares A, Bautista D, Solam E, Romagnoli M et al. Association of metabolic syndrome and its components with hyperuricemia in a Mediterranean population. *Clin hemorheology microcirculation*. 2015; 60: 327-34. doi: 10.3233/CH-141887
35. Verma S, Tiwari R, Verma N, Singh S, Sharma A. Anthropometry and blood biomarkers of diabetes and their possible association with obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Metab Disord*. 2023; 23: 509-17. doi: 10.1007/s40200-023-01276-4
36. Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care*. 2011; 34 (1): 126-128.
37. Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J Hepatol*. 2016; 64 (4): 925-32.
38. Wang J, Chen RP, Lei L, Song QQ, Zhang RY, Li YB et al. Prevalence and determinants of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients with central obesity in Guangdong Province in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013; 22 (4): 590-8.
39. Xiao J, Fu C, Zhang X et al. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol*. 2015; 66 (2): 310-318.
40. Xu YL, Xu KF, Bai JL et al. Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Chronic Dis Transl Med*. 2016; 2 (2): 81-91.
41. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (17): 9221.
42. Yu W, Xie D, Yamamoto T, Koyama H, Cheng J. Mechanistic insights of soluble uric acid-induced insulin resistance: Insulin signaling and beyond. *Rev endocrine Metab Disord*. 2023; 24: 327-43. doi: 10.1007/s11154-023-09787-4
43. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (11): 4198-207.
44. Yuliya L, Bruce AP, David ZIC. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Can J Diabetes*. 2015; 39 (3): 239-246.
45. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, Li Y, Cheng W, Sun N et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic beta cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 375 (1-2): 89-96.
46. Zhi L, Yuzhang Z, Tianliang H, Hisatome I, Yamamoto T, Jidong C. High Uric Acid Induces Insulin Resistance in Cardiomyocytes In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2016; 11 (2): e0147737.
47. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 447 (4): 707-14.
48. Zhu YY, Zheng RZ, Wang GX et al. Inverted U-Shaped Associations between Glycemic Indices and Serum Uric Acid Levels in the General Chinese Population: Findings from the China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) Study. *Biomed Environ Sci*. 2021; 34 (1): 9-18.

*Вперше надійшла до редакції 21.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

## **MORPHOLOGICAL FEATURES OF IMPAIRED REGENERATION IN TROPHIC ULCERS IN DIABETES MELLITUS**

**Mykolenko A.Z., Vynychenko A.I., Yurchenko B.Yu., Hladiy O.I., Orel Y.M.,  
Dzhyvak V.H.**

*I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University  
e-mail: [djyvak@tdmu.edu.ua](mailto:djyvak@tdmu.edu.ua)*

## **МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ**

**Миколенко А.З., Виниченко А.І., Юрченко Б.Ю., Гладій О.І., Орел Ю.М.,  
Дживак В.Г.**

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

### *Authors information*

<i>Миколенко А.З. (Mykolenko A.Z.)</i>	<a href="https://orcid.org/0000-0002-1845-4882">https://orcid.org/0000-0002-1845-4882</a>
<i>Виниченко А.І. (Vynychenko A.I.)</i>	<a href="https://orcid.org/0009-0007-7270-3580">https://orcid.org/0009-0007-7270-3580</a>
<i>Юрченко Б.Ю. (Yurchenko B.Yu.)</i>	<a href="https://orcid.org/0009-0009-0563-310X">https://orcid.org/0009-0009-0563-310X</a>
<i>Гладій О.І. (Hladii O.I.)</i>	<a href="https://orcid.org/0000-0003-1800-9591">https://orcid.org/0000-0003-1800-9591</a>
<i>Орел Ю.М. (Orel Y.M.)</i>	<a href="https://orcid.org/0000-0002-5871-5397">https://orcid.org/0000-0002-5871-5397</a>
<i>Дживак В.Г. (Dzhyvak V.H.)</i>	<a href="https://orcid.org/0000-0002-4885-7586">https://orcid.org/0000-0002-4885-7586</a>

### **Summary/Резюме**

The purpose of the study was to summarize current scientific data on the morphological features of trophic ulcer regeneration in diabetes mellitus and to identify the main factors responsible for impaired wound healing. An analysis of contemporary scientific literature published between 2015 and 2025 was conducted using the international scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Google Scholar, and the Cochrane Library. Original articles, systematic reviews, and meta-analyses focused on morphological tissue alterations, impaired angiogenesis, cellular proliferation, and reparative processes in diabetic trophic ulcers were included in the study. The analysis demonstrated that chronic hyperglycemia, oxidative stress, diabetic neuropathy, angiopathy, and tissue hypoxia play key roles in impaired tissue regeneration. Hyperglycemia causes endothelial dysfunction, microcirculatory disturbances, and suppression of fibroblast and keratinocyte proliferative activity. Excessive production of reactive oxygen species and decreased antioxidant defense lead to structural cellular damage and chronic inflammation. Diabetic neuropathy is associated with sensory, motor, and autonomic innervation disorders that contribute to tissue trauma and ischemia. Angiopathy and hypoxia result in reduced tissue perfusion, insufficient angiogenesis, and delayed reparative processes. The obtained data confirm the multifactorial nature of impaired regeneration in diabetic trophic ulcers and emphasize the need for individualized therapeutic approaches aimed at correcting metabolic disturbances, improving microcirculation, and stimulating tissue repair processes.

**Key words:** *diabetes mellitus, trophic ulcer, tissue regeneration, morphological changes, diabetic neuropathy, angiopathy, oxidative stress, hypoxia, angiogenesis, wound healing.*

Метою дослідження є узагальнення сучасних наукових даних щодо морфологічних особливостей регенерації трофічних виразок при цукровому діабеті та визначення основних чинників порушення їх загоєння. Проведено аналіз сучасних літературних джерел, опублікованих у 2015–2025 рр., із використанням міжнародних наукометричних баз PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Google Scholar та Cochrane Library. До дослідження включено оригінальні статті, систематичні огляди та метааналізи, присвячені морфологічним змінам тканин, порушенням ангіогенезу, клітинної проліферації та репаративних процесів при діабетичних трофічних виразках. У результаті аналізу встановлено, що ключову роль у порушенні регенерації тканин відіграють хронічна гіперглікемія, оксидативний стрес, діабетична нейропатія, ангіопатія та тканинна гіпоксія. Гіперглікемія спричиняє ендотеліальну дисфункцію, порушення мікроциркуляції та пригнічення проліферативної активності фібробластів і кератиноцитів. Надмірне утворення активних форм кисню та зниження антиоксидантного захисту призводять до структурного ушкодження клітин і хронізації запального процесу. Діабетична нейропатія супроводжується порушенням чутливої, рухової та автономної іннервації, що сприяє травматизації тканин та розвитку ішемії. Ангіопатія й гіпоксія викликають зниження тканинної перфузії, недостатній ангіогенез і сповільнення репаративних процесів. Отримані дані підтверджують поліфакторний характер порушення регенерації трофічних виразок при цукровому діабеті та підкреслюють необхідність розробки індивідуалізованих терапевтичних підходів, спрямованих на корекцію метаболічних порушень, покращення мікроциркуляції та стимуляцію процесів тканинної репарації.

**Ключові слова:** цукровий діабет, трофічна виразка, регенерація тканин, морфологічні зміни, діабетична нейропатія, ангіопатія, оксидативний стрес, гіпоксія, ангіогенез, загоєння ран.

Diabetes mellitus is one of the most prevalent chronic non-communicable diseases of today and is associated with a marked dysregulation of carbohydrate, lipid and protein metabolism and the onset of a multitude of systemic complications [1, 2, 3]. The severe and a very important complication of the disease is trophic ulcers of the lower limbs, which are caused by the complex interaction of micro- and macroangiopathy, diabetic neuropathy, chronic tissue ischaemia and metabolic disorders [4]. In addition, diabetic trophic lesions have a prolonged course, tendency to become chronic, high frequency of secondary infectious complications and significant risk of necrotic changes and amputations, greatly reducing patients' quality of life and the rates of disability and mortality [5, 6].

Diabetes mellitus-mediated impaired healing of trophic ulcers is associated with complex morphofunctional changes, from the prolongation of the inflammatory phase

to the lack of proliferation of the cells of granulation tissue and defective remodelling of the extracellular matrix [7, 8]. Damage to endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes and macrophages is caused by chronic hyperglycaemia, oxidative stress, advanced glycation end products and impaired microcirculation, resulting in diminished angiogenesis and disorganisation of collagen fibres, as well as delayed epithelialisation [9]. Although various clinical and pathogenetic research studies have been carried out, there is still a lack of understanding regarding the morphological mechanisms involved in impaired tissue regeneration in diabetic trophic ulcers. From this point of view, research into the structural characteristics of reparative processes in tissues is important in order to deepen understanding of the pathogenesis of this complication, for the improvement of morphological diagnosis and development of pathogenetically sound ways of treating and preventing diabetic trophic lesions.

**The purpose of the research** was to sum up the available data on morphology of regeneration of trophic ulcers in diabetes mellitus and the main factors that may take part in the process of impaired healing.

### Materials and Methods

The literature sources were analyzed to check the existing sources on the morphological aspects of regeneration trophic ulcers in diabetes mellitus. International databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Google Scholar and The Cochrane Library) were searched for scientific publications between the years 2015-2025.

It covered original articles and systematic reviews and meta-analyses which investigated diabetic trophic ulcers' morphological changes in tissue, impaired angiogenesis, cell proliferation and reparative processes. Systematisation, comparison and generalisation of scientific content were used as methods of literature analysis.

### Results and Discussion

Literature review for this study has revealed that there are several interrelated pathogenic mechanisms responsible for trophic ulcer in diabetic mellitus which results in impaired healing. Chronic hyperglycaemia, oxidative stress, diabetic neuropathy, angiopathy and tissue hypoxia play a key role in the development of structural and functional changes in tissues [10, 11]. These factors contribute to microcirculatory disturbances, the dysfunction of granulation tissue cells, a decrease in angiogenesis and cell proliferation, resulting in the chronicity of the wound process and delayed wound healing.

Hyperglycaemia is one of the major disease pathogenic factors, affecting the trophic ulcer formation, the course of wound healing process and systemic complications which further decrease the ability of the tissue regeneration. Elevated blood glucose levels for extended periods can cause metabolic disorders that result in damage to the vascular wall, endothelial dysfunction

and the development of atherosclerotic changes [12]. A resulting decrease in the vascular lumen causes a decrease in tissue perfusion, decreased delivery of oxygen and nutrients to the affected tissue, and significantly delays the repair processes [13]. Hyperglycaemia alters the functional activity of endothelial cells, that are responsible for regulation of vascular tone, microcirculation and the defence mechanisms of the skin. High blood glucose also negatively impacts re-epithelialisation including protein synthesis, migration and proliferation of keratinocytes and Fibroblasts, which is important for the full healing of trophic ulcers.

One of the important mechanisms leading to the disturbance of reparative processes in diabetes mellitus is oxidative stress, and it is one of the leading factors in trophic ulcers' chronicity. Excessive production of ROS with prolonged hyperglycaemia results in the damage of cell membrane, protein and nucleic acids, as well as other structural components of tissues [14, 15]. A surplus of free radicals inhibits the functional activity of cells of granulation tissue, including fibroblasts, keratinocytes and endothelial cells, resulting in the suppression of angiogenesis, proliferation and decreased production of components of the extracellular matrix.

Patients with diabetes mellitus have also been found to have decreased activities of important antioxidant enzymes, such as glutathione peroxidase (GPx) and the superoxide dismutase (SOD) [16] that remove ROS and prevent cellular damage. Loss of antioxidant defence leads to an increase in the concentration of peroxide compounds, exacerbation of inflammatory response and development of structural tissue disruption. As a result, the regenerative process in the region of the trophic ulcer is delayed, slows down granulation tissue formation and impairs the microcirculation in this area [17].

This results in an increased oxidative stress which has a significant impact on the blood supply as well as the structure and

metabolism of peripheral nerves and thus affects all parts of the peripheral nervous system such as Schwann cells, myelinated axons and dorsal ganglion sensory neurons [18]. This, in turn, results in irreversible change to the function and form of the nervous system.

One of the most frequently seen chronic complications of diabetes mellitus is diabetic neuropathy that is found to be present in around 50% of the diabetes mellitus patients [19]. Morphofunctional disturbances of the peripheral nervous system occur in the form of disorders of sensory, motor and autonomic innervation, all of which are important in trophic ulcers and disorders of regeneration. A failure of protective reactions to mechanical damage to the skin is associated with sensory impairment and is a factor in chronic tissue trauma. Motor neuropathy causes a change in the distribution of plantar load on the plantar surface of the foot, an increase in the local pressure, occlusion of capillaries and the development of local ischaemia, progressing to tissue damage.

Tropho-angiopathy also contributes to the development of trophic lesions in diabetes mellitus, and is a risk factor for ischaemic complications and amputation. In a study of 583 patients, the prevalence of PAD was seen in patients with DM and was shown to add to the severity of DM [20]. Diabetic angiopathy is closely associated with atherosclerosis, ischaemic heart disease, arterial hypertension and other cardiovascular diseases [21]. Chronic hyperglycaemia, insulin resistance, renal-angiotensin-aldosterone system activation, oxidative stress, inflammatory reactions, dyslipidaemia, thrombosis and endothelial dysfunction are the main mechanisms underlying its development. These pathological processes together result in damage to the vascular wall, narrowing of peripheral artery lumens, decreased tissue perfusion and the development of chronic ischaemia which significantly decreases the ability to heal trophic ulcers and contributes to the chronicity of the wound process.

Microcirculatory disorders and inadequate tissue perfusion cause hypoxia which is one of the main causes of impaired healing of trophic ulcers in diabetes mellitus. Metabolism, synthesis of extracellular matrix, angiogenesis and epithelialisation processes are compromised by lack of oxygen. Exposure of skin cells (especially endothelial cells, macrophages, fibroblasts, and keratinocytes) to hypoxic conditions changes the expression of genes, and interferes with normal repair processes [22].

### Conclusions

Diabetic trophic ulcers have a multifactorial etiology and are related to the hyperglycaemia, oxidative stress, neuropathy, angiopathy and hypoxia. All these result in delayed healing, inadequate granulation, delayed angiogenesis, disruption in collagen fibers and inability of repair cells. Hyperglycaemia is a major contributor to these changes, both directly and indirectly affecting healing processes.

### References

1. Zakir M, Ahuja N, Surksha MA, Sachdev R, Kalariya Y, Nasir M. et al. Cardiovascular Complications of Diabetes: From Microvascular to Macrovascular Pathways. *Cureus*. 2023; 15(9): 45835. <https://doi.org/10.7759/cureus.45835>
2. Mynarska E, Czarnik W, Dzieńa N, Jkdraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F. et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(3): 1094. <https://doi.org/10.3390/ijms26031094>
3. Krytskyy T, Pasyechko N, Naumova L, Savchenko I, Smachylo I, Khomitska A. The Quality of Life Assessment and Psychological and Emotional State of Patients with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in War Conditions. *Health of Man*. 2026; 1: 75–81. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.1.2026.358684>
4. Zhu J, Hu Z, Luo Y, Liu Y, Luo W, Du X. et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol*. 2024; 24, 1265372. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1265372>
5. Da Ros R, Assaloni R, Michelli A, Brunato B, Barro E, Meloni M. et al. Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs in a Third-Level Center. *Diabetology*.

- 2024; 5(2): 141-150. <https://doi.org/10.3390/diabetology5020011>
6. Goshschynsky V, Migenko B, Hoshchynskiy P, Dzhyvak V. A modern multimodal approach to the treatment of venous trophic ulcers in outpatient settings. *Reabilitacijos Mokslai: Slauga, Kineziterapija, Ergoterapija*. 2025; 2(33): 95–109. <https://doi.org/10.33607/rmske.v2i33.1742>
  7. Dasari N, Jiang A, Skochdopole A, Chung J, Reece EM, Vorstenbosch J. et al. Updates in Diabetic Wound Healing, Inflammation, and Scarring. *Seminars in plastic surgery*. 2021; 35(3): 153–158. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731460>
  8. Spampinato SF, Caruso GI, De Pasquale R, Sortino MA, Merlo S. The Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes: Looking among Old Drugs. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2020; 13(4): 60. <https://doi.org/10.3390/ph13040060>
  9. Lee J, Yun JS, Ko SH. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2022; 14(15): 3086. <https://doi.org/10.3390/nu14153086>
  10. Sanusi KO, Asiwe JN, Sulaimon FA, Bashar F, Yusuf SK, Abdulkadir HO. Diabetic neuropathy and wound healing: An update on epigenetic crosstalk. *World journal of diabetes*. 2025; 16(11), 110428. <https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i11.110428>
  11. Deng L, Du C, Song P, Chen T, Rui S, Armstrong DG. et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021; 8852759. <https://doi.org/10.1155/2021/8852759>
  12. Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol*. 2024; 15: 1359255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255>
  13. de Lima EP, Tanaka M, Lamas CB, Quesada K, Detregiachi CRP, Araujo AC. et al. Vascular Impairment, Muscle Atrophy, and Cognitive Decline: Critical Age-Related Conditions. *Biomedicines*. 2024; 12(9): 2096. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092096>
  14. Chen X, Xie N, Feng L, Huang Y, Wu Y, Zhu H. et al. Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Chinese Med J*. 2025; 138(1): 15–27. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003230>
  15. Gonzblez P, Lozano P, Ros G., Solano F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(11): 9352. <https://doi.org/10.3390/ijms24119352>
  16. Alhumaydhi FA, Younus H, Khan MA. Catalase Functions and Glycation: Their Central Roles in Oxidative Stress, Metabolic Disorders, and Neurodegeneration. *Catalysts*. 2025; 15(9): 817. <https://doi.org/10.3390/catal15090817>
  17. Vona R, Pallotta L, Cappelletti M, Severi C, Matarrese P. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021; 10(2): 201. <https://doi.org/10.3390/antiox10020201>
  18. Eftekharpour E, Fernyhough P. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Associated with Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Antioxidants & redox signaling*. 2022; 37(7-9): 578–596. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0152>
  19. Yang Y, Zhao B, Wang Y, Lan H, Liu X, Hu Y. et al. Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. *Signal transduction and targeted therapy*. 2025; 10(1): 132. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02175-1>
  20. Gazzaruso C, Gallotti P, Pujia A, Montalcini T, Giustina A, Coppola A. Predictors of healing, ulcer recurrence and persistence, amputation and mortality in type 2 diabetic patients with diabetic foot: a 10-year retrospective cohort study. *Endocrine*. 2021; 71(1): 59–68. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02431-0>
  21. Yin J, Fu X, Luo Y, Leng Y, Ao L, Xie C. A Narrative Review of Diabetic Macroangiopathy: From Molecular Mechanism to Therapeutic Approaches. *Diabetes Ther*. 2024; 15(3), 585–609. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01532-7>
  22. Wang J, Yang X, Zhou T, Ma H, Yuan X, Yan S. et al. Microenvironment of diabetic foot ulcers: Implications for healing and therapeutic strategies. *Journal of research in medical sciences*. 2025; 30: 19. [https://doi.org/10.4103/jrms.jrms\\_573\\_24](https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_573_24)

*Вперше надійшла до редакції 25.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.831-009.7:159.955

DOI: <https://zenodo.org/records/20358526>

## НЕЙРОКОГНІТИВНІ КОРЕЛЯТИ ДИВЕРГЕНТНОГО МИСЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ВТОМІ

**Храмцов Д.М.<sup>1,3</sup>, Вастьянов Р.С.<sup>2</sup>, Стоянов О.М.<sup>2</sup>, Чернишов О.В.<sup>1</sup>,  
Бакуридзе Н.Г.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, м. Миколаїв,  
Україна

<sup>2</sup> Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

<sup>3</sup> МЦ «Експерт Хелс», м. Одеса, Україна

## NEUROCOGNITIVE CORRELATES OF DIVERGENT THINKING IN CHRONIC FATIGUE

**Khramtsov D.M.<sup>1,3</sup>, Vastyanov R.S.<sup>2</sup>, Stoyanov O.M.<sup>2</sup>, Chernyshov O.V.<sup>1</sup>,  
Bakuridze N.G.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

<sup>1</sup> Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

<sup>3</sup> "Expert Health" Medical Center, Odesa, Ukraine

### Authors information

Храмцов Д.М. (Khramtsov D.M.): <https://orcid.org/0000-0001-9254-5814>

Вастьянов Р.С. (Vastyanov R.S.): <https://orcid.org/0000-0001-5108-1945>

Стоянов О.М. (Stoyanov O.M.): <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

Бакуридзе Н.Г. (Bakuridze N.G.) <https://orcid.org/0000-0001-7262-2982>

### Summary/Резюме

*Aim.* To investigate the neurocognitive correlates of divergent thinking in patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and to assess the relationship between creative performance and fatigue severity.

*Materials and Methods.* A cross-sectional comparative study was conducted involving 118 participants: 88 patients with CFS (including Long COVID, stress-associated, post-viral non-COVID, and idiopathic variants) and 30 healthy controls. Fatigue severity was assessed using the FSS, CFQ-11, and MFI-20. Cognitive creativity was evaluated with the Divergent Association Task (DAT), the shortened verbal Torrance Test of Creative Thinking (TTCT-V), the Remote Associates Test (RAT), and the Alternative Uses Task (AUT). Global cognitive functioning was screened with MMSE and MoCA. Statistical analysis included parametric and non-parametric tests and correlation analysis.

*Results.* CFS patients demonstrated significantly higher fatigue scores across all scales compared with controls ( $p < 0.001$ ). Despite preserved global cognition, they showed marked reductions in creative performance: DAT — 61.4% vs. 78.6%; TTCT-V — 46.8 vs. 52.9 T-scores; RAT — 9.1 vs. 13.4 correct responses; AUT — reduced fluency, flexibility, and originality (all  $p < 0.001$ ). The most pronounced impairments were observed in the Long COVID subgroup. Fatigue severity, particularly its mental component, showed moderate negative correlations with DAT ( $r_H = -0.5$ ), TTCT-V and RAT ( $r_H = -0.4$ ), indicating selective

vulnerability of creative-associative mechanisms.

**Conclusions.** Patients with CFS, especially those with Long COVID, exhibit significant reductions in divergent thinking despite relatively intact global cognitive functions. Divergent thinking appears to be a sensitive marker of cognitive dysfunction and may serve as a valuable clinical assessment tool in CFS.

**Keywords:** *chronic fatigue; divergent thinking; cognitive creativity; cerebrovascular disease; post-COVID syndrome*

**Мета.** Дослідити нейрокогнітивні кореляції дивергентного мислення при синдромі хронічної втоми (СХВ) та оцінити взаємозв'язок між показниками креативності й вираженістю втоми.

**Матеріали та методи.** Проведено поперечне порівняльне дослідження за участю 118 осіб: 88 пацієнтів із СХВ (включно з Long COVID, стрес-асоційованим, поствірусним та ідіопатичним варіантами) та 30 здорових контрольних учасників. Хронічну втому оцінювали за FSS, CFQ-11 та MFI-20. Для визначення когнітивної креативності застосовували Divergent Association Task (DAT), ТТСТ-V, Remote Associates Test (RAT) та Alternative Uses Task (AUT). Стан загальних когнітивних функцій контролювали за MMSE та MoCA. Статистична обробка включала параметричні та непараметричні методи з оцінкою кореляцій.

**Результати.** Пацієнти із СХВ мали достовірно вищі показники втоми за всіма шкалами порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). Незважаючи на збережені скринінгові когнітивні функції, у них виявлено суттєве зниження креативності: DAT — 61,4 % проти 78,6 % у контролі; ТТСТ-V — 46,8 проти 52,9 Т-балів; RAT — 9,1 проти 13,4 правильних відповідей; AUT — зниження продуктивності, гнучкості та оригінальності (усі  $p < 0,001$ ). Найбільш виражені порушення зафіксовані в підгрупі Long COVID. Втома (особливо її ментальна компонента) помірно негативно корелювала з DAT ( $rH = -0,5$ ), ТТСТ-V та RAT ( $rH = -0,4$ ), що свідчить про вибіркочувливість творчо-асоціативних механізмів.

**Висновки.** У пацієнтів із СХВ, зокрема Long COVID, спостерігається значне зниження дивергентного мислення при відносно інтактних глобальних когнітивних функціях. Дивергентне мислення може бути чутливим маркером когнітивної дисфункції та перспективним інструментом для клінічної оцінки СХВ.

**Ключові слова:** *хронічна втома; дивергентне мислення; когнітивна креативність; цереброваскулярна хвороба; постковідний синдром.*

У сучасному світі пізнавальна продуктивність дедалі частіше розглядається не лише як наслідок інтелектуальних здібностей, а як функція складних взаємодій між нейронними, емоційними та енергетичними ресурсами людини [1, 2]. На цьому тлі феномен дивергентного мислення як здатності генерувати множинні, нестандартні та віддалені асоціативні рішення постає водночас і як ресурс креативності, і як можливий фактор підвищеного психофізіологічного навантаження [3].

Паралельно зростає поширеність хронічної втоми як клінічного і доклінічного стану [4, 5], що виходить за межі банального перевтомлення. Синдроми тривалої астенії, емоційного виснаження та когнітивного «згасання» дедалі частіше реєструються у професійних групах, орієнтованих на інтелектуальну, творчу або мультизадачну діяльність [6]. Це створює підстави для припущення, що між стилями мислення та енергетичною регуляцією мозку існує глибший, ніж вважалося раніше, взаємозв'язок.

На відміну від конвергентного мислення, яке спрямоване на оптимальний вибір єдиного рішення [7], дивергентне мислення передбачає постійну когнітивну експансію, утримання високого рівня невизначеності та активацію розподілених нейронних мереж [8]. Такий режим функціонування може супроводжуватися підвищеним споживанням метаболічних ресурсів, порушенням механізмів відновлення та зниженням ефективності виконавчого контролю у разі хронічного навантаження [8-10].

Попри активні дослідження креативності та втоми як окремих феноменів, питання їх спільної нейропсихологічної й психосоматичної динаміки залишається недостатньо розробленим. Невідомо, чи є дивергентне мислення чинником ризику хронічної втоми, її компенсаторним механізмом, або ж обидва явища відображають спільну дисрегуляцію, наприклад, у системах уваги, мотивації чи стрес-відповіді.

Метою цієї статті є аналіз взаємозв'язку дивергентного мислення та хронічної втоми з позицій сучасної когнітивної нейронауки

### Матеріал та методи

Дослідження виконано у форматі порівняльного обсерваційного поперечного дослідження. Усього обстежено 118 осіб, з яких 88 пацієнтів мали клінічно встановлений діагноз синдрому хронічної втоми (СХВ), а 30 осіб увійшли до контрольної групи здорових добровольців, співставних за віком та статтю.

Середній вік пацієнтів із СХВ склав  $38,6 \pm 0,8$  року (діапазон від 24 до 53 років). Гендерний склад основної групи: 56 жінок (63,6%) та 32 чоловіки (36,4%), що узгоджується з даними щодо більшої поширеності синдрому хронічної втоми серед осіб жіночої статі. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб (18 жінок, 12 чоловіків), середній вік яких склав  $37,9 \pm 1,1$  року; статистично значущих відмінностей за віком чи статтю між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ).

У межах основної групи пацієнтів із СХВ був проведений нозологічний розподіл відповідно до провідного етіопатогенетичного чинника. Так, 39 осіб (44,3%) мали синдром хронічної втоми у структурі post-acute COVID-19 syndrome (Long COVID); 21 пацієнт (23,9%) — СХВ на тлі хронічних стрес-асоційованих розладів та соматоформної дисфункції; 16 осіб (18,2%) — СХВ, асоційований із хронічними нейроінфекційними або поствірусними станами некоронавірусної етіології; ще 12 пацієнтів (13,6%) мали ідіопатичний синдром хронічної втоми, при якому чіткий причинний чинник встановити не вдалося.

Критеріями включення у дослідження були: наявність симптомів хронічної втоми тривалістю не менше 6 місяців, відсутність клінічно значущого когнітивного дефіциту, стабільний соматичний стан та підписана інформована згода. Критеріями виключення були діагностована деменція, тяжкі психічні розлади, епілепсія, активні запальні або онкологічні захворювання, а також прийом психотропних препаратів, здатних істотно впливати на когнітивні процеси.

Для оцінки вираженості та профілю хронічної втоми застосовували кілька валідованих опитувальників. Основним інструментом був Fatigue Severity Scale (FSS) [11], що дозволяє кількісно оцінити функціональний вплив втоми у повсякденному житті. Додатково використовували Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ-11) із розподілом на фізичну та ментальну компоненти втоми [12]. Для оцінки астеничного компоненту застосовували також Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) з аналізом загальної, когнітивної та мотиваційної втоми [13].

Оцінка когнітивних функцій виконувалася з використанням скринінгових шкал MMSE та MoCA [14] з метою підтвердження збереженості базових когнітивних здібностей. Ці методики не використовувались як інструменти оцінки креативності, а слугували виключно для відбору пацієнтів.

Для оцінки дивергентного мислення застосований Divergent Association Task (DAT), семантично орієнтований тест креативності, що базується на обчисленні середньої семантичної віддаленості між незалежно згенерованими іменниками та раніше був апробований у клінічних та популяційних вибірках [15]. Результати представляли у перцентильному форматі.

З метою розширення методологічної бази додатково застосовували альтернативні методи оцінки когнітивної креативності, зокрема: скорочену вербальну версію тесту Torrance Tests of Creative Thinking (ТТСТ-V) [16] з аналізом показників швидкості та оригінальності; завдання на віддалені асоціації (Remote Associates Test, RAT) [17], які відображають здатність до інтеграції семантично віддалених концептів; тест Alternative Uses Task (AUT) [18] для оцінки гнучкості й продуктивності ідей у межах практичної креативності.

Дослідження проведено з дотриманням біоетичних норм України та міжнародних стандартів. Протокол відповідав вимогам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, положенням Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2001/20/ЄС, а також чинному законодавству України — Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», наказу МОЗ України № 690 та національним рекомендаціям щодо біоетичної експертизи клінічних досліджень [20-23]. Усі учасники надали письмову інформовану згоду, а персональні дані були знеособлені на всіх етапах дослідження.

Статистичну обробку даних проводили з використанням описової статистики з поданням середніх значень ( $M \pm m$ ), медіани та міжквартильного розмаху [24]. Для порівняння груп використовували параметричні (t-тест Стьюдента, ANOVA) або непараметричні методи (U-тест Манна-Вітні, тест Крускала-Уолліса) залежно від характеру розподілу даних. Взаємозв'язки між показниками хронічної втоми та когнітивної креативності оцінювали за

допомогою кореляційного аналізу. Статистично значущими вважали результати при  $p < 0,05$ .

## Результати

Серед пацієнтів із синдромом хронічної втоми (СХВ) середній вік становив  $38,6 \pm 0,8$  року (24–53 років), у контрольній групі –  $37,9 \pm 1,1$  року; статевий розподіл також суттєво не відрізнявся (63,6 % жінок у групі СХВ проти 60,0 % у контролі,  $p > 0,05$ ), що підтверджує коректність порівняння вибірок.

За шкалою FSS у пацієнтів із СХВ середній показник склав  $5,4 \pm 0,2$  бала, що відповідає клінічно значущій втомі (більшість респондентів мала значення  $>4$  бала); у контрольній групі середній бал FSS становив  $2,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ). Загальний бал за CFQ-11 (у Лайкерт-оцінюванні 0–33) у групі СХВ дорівнював  $23,8 \pm 0,7$ , тоді як у контролі –  $10,9 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ ); при цьому фізична підшкала (CFQ-F) у хворих становила  $12,7 \pm 0,4$  проти  $5,8 \pm 0,3$  у контролі, а ментальна (CFQ-M) – відповідно  $11,1 \pm 0,5$  та  $5,1 \pm 0,4$  (обидва порівняння  $p < 0,001$ ). За MFI-20 пацієнти із СХВ мали середній сумарний бал  $67,3 \pm 1,6$  проти  $41,2 \pm 1,3$  у контролі ( $p < 0,001$ ); загальна втома у них становила  $15,3 \pm 0,4$  бала, когнітивна втома –  $14,6 \pm 0,5$ , мотиваційна –  $13,2 \pm 0,4$ , що було достовірно вищим за відповідні показники у контрольній групі ( $p < 0,001$ ).

Скринінг загальних когнітивних функцій підтвердив відсутність грубого когнітивного дефіциту в обох групах. Середній бал MMSE у пацієнтів із СХВ становив  $27,3 \pm 0,2$  проти  $28,1 \pm 0,2$  у контролі ( $p = 0,04$ ), за шкалою MoCA –  $26,8 \pm 0,3$  проти  $27,9 \pm 0,3$  ( $p = 0,03$ ). Таким чином, хоча виявлено помірну тенденцію до зниження скринінгових показників у основній групі, усі значення залишалися в межах референсних або прикордонних, що узгоджується з відсутністю маніфестних когнітивних порушень.

За головним показником дивергентного мислення – DAT – пацієнти із СХВ продемонстрували значуще зниження

когнітивної креативності. Середнє перцентильне значення DAT у основній групі становило  $61,4 \pm 1,9$  %, тоді як у контрольній –  $78,6 \pm 1,7$  % ( $Z=4,1$ ;  $p<0,001$ ). Найнижчі показники відзначені у підгрупі Long COVID ( $57,2 \pm 2,1$  %), дещо вищі – у пацієнтів зі стрес-асоційованим СХВ ( $62,0 \pm 2,4$  %) та поствірусним некоронавірусним варіантом ( $64,1 \pm 2,5$  %); найменше зниження DAT зареєстровано при ідіопатичному СХВ ( $67,3 \pm 2,7$  %;  $p<0,05$  при порівнянні Long COVID з ідіопатичним варіантом). У контрольній групі більшість значень DAT концентрувалася у проміжку 74–84 %, що відповідає даним популяційних досліджень.

За скороченою вербальною версією ТТСТ-V загальний індекс креативності у хворих із СХВ становив  $46,8 \pm 1,2$  Т-бала проти  $52,9 \pm 1,1$  у контролі ( $p<0,001$ ). Показник швидкості (fluency) у пацієнтів дорівнював у середньому  $15,1 \pm 0,6$  відповіді протягом відведеного часу проти  $18,9 \pm 0,7$  у контрольній групі ( $p<0,001$ ), тоді як індекс оригінальності –  $8,3 \pm 0,4$  проти  $11,2 \pm 0,5$  умовних балів ( $p<0,001$ ). У структурі підгруп найнижчі значення ТТСТ-V спостерігалися при Long COVID та стрес-асоційованому СХВ, тоді як при ідіопатичному варіанті індекс креативності був близьким до нижньої межі норми.

У завданнях RAT пацієнти із СХВ правильно розв'язували в середньому  $9,1 \pm 0,5$  із 20 триад слів, тоді як контрольна група –  $13,4 \pm 0,6$  ( $p<0,001$ ). Найбільшу кількість помилок фіксували у триадах із високим ступенем семантичної віддаленості, що свідчить про порушення здатності до інтеграції віддалених асоціацій. Результати AUT підтвердили зниження практичної креативності: середня продуктивність (fluency) у пацієнтів із СХВ становила  $7,6 \pm 0,4$  альтернативних використань на один стимульний об'єкт проти  $10,8 \pm 0,5$  у контролі ( $p<0,001$ ); гнучкість (кількість категорій) –  $4,1 \pm 0,2$  проти  $5,8 \pm 0,3$  ( $p<0,01$ ); усереднений індекс оригінальності –  $0,71 \pm 0,03$  проти  $0,93 \pm 0,04$

( $p<0,01$ ).

Кореляційний аналіз продемонстрував узгоджені зі світовими даними асоціації між показниками хронічної втоми та дивергентного мислення. Загальний бал FSS помірно негативно корелював із DAT ( $r=-0,53$ ;  $p<0,001$ ) та індексом оригінальності ТТСТ-V ( $r=-0,41$ ;  $p<0,001$ ), що відображає зниження креативного потенціалу зі зростанням суб'єктивної втоми. Ментальна компонента CFQ-M демонструвала тісний негативний зв'язок із показником DAT ( $r=-0,48$ ;  $p<0,001$ ) та кількістю правильно розв'язаних завдань RAT ( $r=-0,39$ ;  $p<0,01$ ). За MFI-20 когнітивна втома корелювала з продуктивністю за AUT ( $r=-0,37$ ;  $p<0,01$ ) та загальним індексом креативності ТТСТ-V ( $r=-0,34$ ;  $p<0,01$ ).

Кореляції між скринінговими когнітивними шкалами (MMSE, MoCA) та показниками креативності були слабкими або статистично незначущими ( $|r|<0,20$ ;  $p>0,05$ ), що узгоджується з тезою про відносну автономність когнітивної креативності від базового рівня загальних когнітивних функцій.

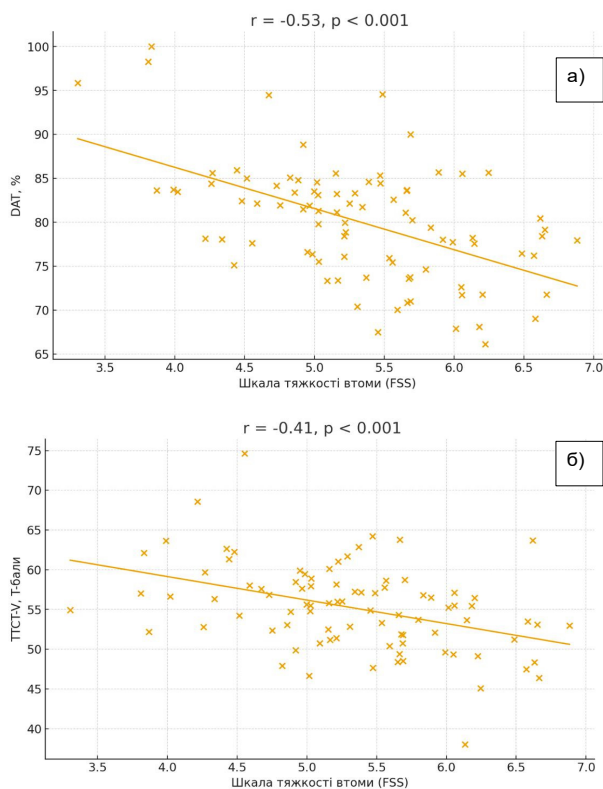


Рис. 1 Зв'язок вираженості хронічної втоми та когнітивної креативності (а – з DAT, б – з індексом оригінальності ТТСТ-V)

### Обговорення

Отримані результати свідчать про наявність стійкого та клінічно релевантного зв'язку між вираженістю хронічної втоми та показниками дивергентного мислення і когнітивної креативності. Зниження результатів за DAT, TTCT-V, RAT та AUT у пацієнтів із синдромом хронічної втоми (СХВ) при відносно збережених скринінгових показниках MMSE і MoCA узгоджується з сучасними уявленнями про те, що креативні когнітивні функції є більш чутливими до функціонально-метаболических порушень мозку, ніж традиційно оцінювані глобальні когнітивні домени. Подібний патерн описано у міжнародних дослідженнях ME/CFS та post-COVID condition, де феномен *brain fog* супроводжується не стільки грубим когнітивним дефіцитом, скільки зниженням когнітивної гнучкості, асоціативної віддаленості та здатності до нестандартного оперування інформацією.

Виявлені помірні негативні кореляції між тяжкістю втоми за FSS та показниками дивергентного мислення ( $r_H = -0,5$  для DAT;  $r_H = -0,4$  для TTCT-V та RAT) узгоджуються з даними функціональної нейровізуалізації, які демонструють гіпоактивацію мереж за замовчуванням (DMN) та порушення динамічної взаємодії між DMN і фронто-парієтальною виконавчою мережею у пацієнтів із хронічною втомою та Long COVID. У світовій літературі саме порушення балансу між спонтанною генерацією ідей (DMN) та когнітивним контролем (task-positive networks) розглядається як нейронна основа зниження дивергентного мислення, що добре узгоджується з нашими даними щодо зниження семантичної віддаленості у DAT та оригінальності у TTCT-V.

Особливо показовими є результати підгрупи Long COVID, де зафіксовано найнижчі значення DAT і TTCT-V. Це відповідає міжнародним спостереженням, згідно з якими постковідна втома асоціюється з більш вираженими порушеннями когнітивної витривалості, уповільненням перемикання уваги та зниженням ефектив-

ності асоціативних процесів порівняно з ідіопатичним або стрес-асоційованим СХВ. Водночас відсутність значущих кореляцій між показниками креативності та MMSE/MoCA підтверджує, що мова йде не про глобальне когнітивне погіршення, а про специфічну вразливість творчо-асоціативних механізмів.

Важливим аспектом є зв'язок між ментальною компонентою втоми (CFQ-M, когнітивна субшкала MFI-20) та зниженням показників креативності, який у нашому дослідженні виявився тіснішим, ніж зв'язки з фізичною втомою. Це узгоджується зі світовою практикою, де когнітивна втома розглядається як ключовий чинник зниження творчої продуктивності, тоді як фізична астения відіграє радше опосередковану роль. Таким чином, отримані дані підтримують концепцію когнітивно-енергетичної дисрегуляції як центрального механізму СХВ.

До обмежень дослідження слід віднести його поперечний дизайн, який не дозволяє робити причинно-наслідкові висновки щодо того, чи є зниження дивергентного мислення наслідком хронічної втоми, чи, навпаки, певні особливості когнітивного стилю сприяють формуванню астеничного стану. Обсяг вибірки, хоча й достатній для виявлення кореляцій помірної сили, обмежує можливості глибшого стратифікованого аналізу з урахуванням усіх нозологічних та психосоціальних чинників. Крім того, відсутність даних нейровізуалізації або нейрофізіологічних маркерів не дозволяє безпосередньо пов'язати поведінкові показники креативності з конкретними нейронними механізмами. Слід також враховувати потенційний вплив мотивації та суб'єктивного стану пацієнтів на виконання креативних завдань, що є загальною проблемою досліджень у цій галузі.

Попри зазначені обмеження, результати мають важливе значення для міждисциплінарних досліджень на перетині неврології, когнітивної психології, психіатрії та нейронаук. Продемонстровано, що дивергентне мислення може виступати

чутливим маркером когнітивної дисфункції при хронічній втомі, доповнюючи стандартні скринінгові тести. Це відкриває перспективи використання таких методик, як DAT, ТТСТ-V чи AUT, у клінічній практиці для більш тонкої оцінки когнітивного стану пацієнтів із СХВ та Long COVID. З теоретичної точки зору отримані дані підтримують моделі, які розглядають креативність не лише як ресурс, але й як енергозатратний процес, чутливий до порушень метаболічної та мережевої організації мозку. Таким чином, дослідження дивергентного мислення при хронічній втомі може стати продуктивною платформою для подальших міждисциплінарних студій, спрямованих на інтеграцію клінічних, когнітивних та нейробиологічних підходів до розуміння астеничних розладів

#### Висновки:

1. У пацієнтів із синдромом хронічної втоми, включно з постковідним варіантом (Long COVID), відзначається достовірне зниження показників дивергентного мислення та когнітивної креативності порівняно зі здоровими особами за умови відносно збережених глобальних когнітивних функцій.
2. Вираженість хронічної втоми, особливо її ментального компонента, має помірний негативний кореляційний зв'язок із показниками дивергентного мислення за DAT, вербальної креативності за ТТСТ-V та здатності до віддалених асоціацій за RAT, що свідчить про селективну вразливість творчо-асоціативних когнітивних механізмів.
3. Найбільш виражені порушення дивергентного мислення спостерігаються у пацієнтів з Long COVID, що узгоджується з концепцією поствірусної нейроенергетичної та мережевої дисрегуляції.
4. Відсутність істотного зв'язку між показниками креативності та скринінговими когнітивними шкалами підтверджує автономність дивергентного

мислення як окремого нейрокогнітивного домену, чутливого до функціональних розладів при хронічній втомі.

5. Оцінка дивергентного мислення може розглядатися як перспективне доповнення до стандартного нейропсихологічного обстеження пацієнтів із синдромом хронічної втоми та становить інтерес для подальших міждисциплінарних досліджень

**Перспективи подальших досліджень** полягають у поєднанні оцінки дивергентного мислення з нейровізуалізаційними, нейрофізіологічними та біомаркерними підходами для поглибленого вивчення механізмів когнітивної дисфункції при синдромі хронічної втоми та Long COVID.

#### References

1. Weigard, A., Clark, D. A., & Sripatha, C. (2021). Cognitive efficiency beats top-down control as a reliable individual difference dimension relevant to self-control. *Cognition*, 215, 104818. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2021.104818>
2. Ignjatović, V. B., Kalabić, S., Batić, S., & Tikić, M. (2015). Improvement of cognitive efficiency through cognitive training in healthy subjects. *Acta Clinica Croatica*, 54(2), 169–178.
3. Palmiero, M., Fusi, G., Crepaldi, M., Borsa, V. M., & Rusconi, L. L. (2022). Divergent thinking and the core executive functions: a state-of-the-art review. *Cognitive Processing*, 23(3), 341–366. <https://doi.org/10.1007/s10339-022-01091-4>
4. Eccles, J. A., & Davies, K. A. (2021). The challenges of chronic pain and fatigue. *Clinical Medicine (London)*, 21(1), 19–27. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-1009>
5. Adamowicz, J. L., Vñlez-Bermúdez, M., & Thomas, E. B. K. (2022). Fatigue severity and avoidance among individuals with chronic disease: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 159, 110951. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.110951>
6. Reynolds, F., & Vivat, B. (2006). Narratives of art-making in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: Three case studies. *The Arts in Psychotherapy*, 33(5), 435–445. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2006.07.003>
7. Eymann, V., Beck, A.-K., Lachmann, T., Jaarsveld, S., & Czernochowski, D. (2024). Reconsidering divergent and convergent thinking in creativity – a neurophysiological

- index for the convergence-divergence continuum. *Creativity Research Journal*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/10400419.2024.2419751>
8. Li, Q., Zhou, A., Cui, Z., Bak, B., & Ma, R. (2025). Neural Network of Divergent Thinking: An Activation-Likelihood Estimation and Meta-Analytic Connectivity-Modeling Approach. *SSRN*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.5039658>
  9. Liu, Z., Zhang, J., Xie, X., et al. (2018). Neural and genetic determinants of creativity. *Neuroimage*, 174, 164–176. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.067>
  10. Balz, L. T., Erhart, D. K., Uttner, I., et al. (2025). Evidence for a severe cognitive subgroup in a comprehensive neuropsychological Post-COVID-19 syndrome classification. *Scientific Reports*, 15, 40368. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-25453-y>
  11. Mapi Research Trust. (n.d.). *Fatigue Severity Scale*. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/fatigue-severity-scale>
  12. Jackson, C. (2015). The Chalder Fatigue Scale (CFQ 11). *Occupational Medicine (London)*, 65(1), 86. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu168>
  13. University of Pennsylvania. (n.d.). *Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)*. [https://www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Multidimensional%20Fatigue%20Inventory%20\(MFI\).pdf](https://www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Multidimensional%20Fatigue%20Inventory%20(MFI).pdf)
  14. Ever Neuro Pharma. (2021). *Broshura shkal i testiv dlia otsinky stanu patsiienta. Osnovni shkaly klinichnoi otsinky – vid hostroho insultu do neiroreabilitatsii* [Brochure of scales and tests for assessing the patient's condition. Basic scales of clinical assessment — from acute stroke to neurorehabilitation]. [https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user\\_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf](https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf) [in Ukrainian].
  15. Khrantsov, D. M., Muratova, T. M., Vikarenko, M. S., & Vorohta, Yu. M. (2024). Instrumenty otsinky kohnityvnoi kreatyvnosti [Tools for assessing cognitive creativity]. *International Neurological Journal*, 20(2), 91–96. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057> [in Ukrainian].
  16. Liu, H. Y., Han, H. M., Chen, H. F., et al. (2024). Team interaction behaviors correlates with team creativity among nursing students: Canonical correlation and moderation analyses. *BMC Nursing*, 23(1), 484. <https://doi.org/10.1186/s12912-024-02158-7>
  17. Marko, M., Michalko, D., & Rieianskэ, I. (2019). Remote associates test: An empirical proof of concept. *Behavior Research Methods*, 51, 2700–2711. <https://doi.org/10.3758/s13428-018-1131-7>
  18. Beaty, R. E., Johnson, D. R., Zeitlen, D. C., & Forthmann, B. (2022). Semantic Distance and the Alternate Uses Task: Recommendations for Reliable Automated Assessment of Originality. *Creativity Research Journal*, 34(3), 245–260. <https://doi.org/10.1080/10400419.2022.2025720>
  19. World Medical Association. (2013). *Declaration of Helsinki. Medical Research Involving Human Participants*. <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki>
  20. Council of Europe. (1997). *Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164)*. <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treatynum=164>
  21. Verkhovna Rada of Ukraine. (1993). *Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorov'ia* [Fundamentals of the legislation of Ukraine on healthcare] (Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR), No. 4, Art. 19). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text> [in Ukrainian].
  22. Ministry of Health of Ukraine. (2009). *Order No. 690 dated 23.09.2009 “On approval of the Procedure for clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the Standard Regulation on ethics commissions”*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text> [in Ukrainian].
  23. Zaporozhan, V. M., & Ariaiev, M. L. (2013). *Bioetyka ta biobezpeka* [Bioethics and biosafety]. Odesa. [in Ukrainian].
  24. Antomonov, M. Yu. (2018). *Matematychna obrobka ta analiz medyko-biologichnykh danykh* [Mathematical processing and analysis of medical and biological data] (2nd ed.). Kyiv: MIC «Medinform». [in Ukrainian].

Вперше надійшла до редакції 12.09.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

**ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СУПРОВІД ПСИХОРЕАБІЛІТАЦІЇ  
ВETERANІВ ІЗ ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ:  
БАЛАНС МІЖ СИМПТОМАТИЧНИМ КОНТРОЛЕМ І  
РЕАБІЛІТАЦІЙНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ (ОГЛЯД)**

**Рябухін К.В.**

*Одеський національний медичний університет  
kostiantyn.riabukhin@onmedu.edu.ua*

**PHARMACOLOGICAL SUPPORT OF PSYCHOREHABILITATION OF  
VETERANS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER: BALANCE  
BETWEEN SYMPTOMATIC CONTROL AND REHABILITATION  
POTENTIAL (REVIEW)**

**Ryabukhin K.V.**

*Odesa National Medical University*

*Authors information*

*Рябухін К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2204-7283>*

**Summary/Резюме**

The purpose of the article was to systematize the evidence base of pharmacotherapy for PTSD in the context of inpatient psychorehabilitation of veterans and to outline the principles of balancing symptomatic control with the preservation of rehabilitative potential. A review and analysis of publications from the PubMed, Scopus, and PsycINFO databases (2018-2024) were conducted regarding pharmacological treatment of PTSD in veterans, the impact of medications on cognitive functions and therapeutic engagement, and the phenomenon of polypharmacy in inpatient settings. It was established that first-line drugs (sertraline, paroxetine, venlafaxine) demonstrate a small-to-moderate effect size and do not eliminate the need for psychotherapy. The sedative profile of antipsychotics, benzodiazepines, and some antidepressants directly reduces cognitive accessibility to trauma-focused therapy. Polypharmacy among inpatient veterans reaches 77-80% and is accompanied by a significant medication burden. Sleep disorders require a separate pharmacological approach; comorbid alcohol disorder significantly complicates the medication strategy. New approaches – MDMA-assisted therapy and stellate ganglion blockade – show promising results, yet remain outside routine practice. Therefore, the pharmacological support of veteran rehabilitation requires a systemic approach, focused not only on symptom reduction but also on maintaining and expanding therapeutic engagement. Regular review of the medication regimen is an obligatory component of the inpatient rehabilitation process.

**Key words:** *PTSD; pharmacotherapy; psychorehabilitation; veterans; cognitive function; rehabilitation potential.*

Метою статті є систематизація доказової бази фармакотерапії ПТСР у контексті стаціонарної психореабілітації ветеранів та окреслити принципи балансу між симптоматичним контролем і збереженням реабілітаційного потенціалу. Проведений огляд та аналіз публікацій за базами PubMed, Scopus та PsycINFO (2018-2024 рр.) щодо фармакологічного лікування ПТСР у ветеранів, впливу препаратів на когнітивні функції й

терапевтичну залученість, явища поліфармації в стаціонарних умовах. Встановлено що препарати першої лінії (серталін, пароксетин, венлафаксин) демонструють малий-середній ефект-розмір і не позбавляють від необхідності психотерапії. Седативний профіль антипсихотиків, бензодіазепінів і частини антидепресантів безпосередньо знижує когнітивну доступність до травмаорієнтованої терапії. Поліфармація серед стаціонарних ветеранів сягає 77-80% і супроводжується значним медикаментозним навантаженням. Розлади сну потребують окремого фармакологічного підходу; коморбідний алкогольний розлад суттєво ускладнює медикаментозну стратегію. Нові підходи – MDMA-асистована терапія та блокада зірчастого вузла – демонструють перспективні результати, проте залишаються поза рутинною практикою. Тому фармакологічний супровід реабілітації ветеранів потребує системного підходу, орієнтованого не лише на зниження симптоматики, а й на збереження і розширення терапевтичної залученості. Регулярний перегляд медикаментозної схеми є облігатним компонентом стаціонарного реабілітаційного процесу.

**Ключові слова:** ПТСР; фармакотерапія; психореабілітація; ветерани; когнітивні функції; реабілітаційний потенціал.

Психіатрична реабілітація ветеранів у стаціонарних умовах доволі радикально відрізняється від гострої психіатричної допомоги не лише форматом і тривалістю, а й логікою фармакологічного супроводу. Якщо в гострому стані пріоритетом є швидке зниження симптоматики, то в реабілітаційному контексті фармакотерапія виконує іншу функцію – вона має забезпечувати умови, за яких пацієнт здатен активно брати участь у терапевтичному процесі. Це «вікно терапевтичної залученості» – когнітивна, емоційна й мотиваційна доступність до роботи з травматичним матеріалом – є центральним поняттям реабілітаційної психіатрії і водночас найбільш вразливим місцем, яке може зашкодити поліфармації.

Засієкіна та ін. (2023) задокументували суттєво вищі показники ПТСР, депресії та тривоги у комбатантів перших місяців повномасштабного вторгнення; моральна травма виступає незалежним предиктором ПТСР як у бойовій, так і в цивільній вибірці [1]. Ця популяція дедалі більше заповнює реабілітаційні відділення, нерідко вже маючи на момент госпіталізації розгорнуту медикаментозну схему. За даними Mellor та ін. (2022), у стаціонарних ветеранів з ПТСР психотропна поліфармація виявляється у 79,9% випадків, а антихолінергічне навантаження (Drug Burden Index e" 1) – у 66,2% [2].

**Метою дослідження** є системати-

зація доказової бази фармакотерапії ПТСР у контексті стаціонарної психореабілітації та окреслити принципи фармакологічного балансу, орієнтовані на реабілітаційний потенціал, а не лише на симптоматичний контроль.

#### **Матеріали і методи дослідження.**

Систематичний огляд проводився відповідно до вимог PRISMA Пошук здійснювався в базах PubMed, Scopus та PsycINFO за 2018-2024 рр. Ключові запити: «PTSD pharmacotherapy veterans», «polypharmacy veterans PTSD inpatient», «prazosin PTSD nightmares systematic review», «MDMA-assisted therapy PTSD», «stellate ganglion block PTSD», «alcohol use disorder PTSD pharmacotherapy», «PTSD psychotherapy pharmacotherapy combined», «PTSD cognitive function medication», «sedative hypnotic cognitive rehabilitation». Оператори AND/OR, мови: англійська, українська.

Критерії включення: рецензовані оригінальні дослідження, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), мережеві мета-аналізи, систематичні огляди та описові дослідження у сфері фармакотерапії ПТСР у ветеранів; повнотекстова доступність. Критерії виключення: публікації з пострадянського наукового простору;

дослідження виключно на тваринних моделях без клінічної екстраполяції; тематично нерелевантні матеріали.

Початково ідентифіковано 512 записів. Після скринінгу заголовків і абстрактів до повнотекстового розгляду відібрано 74 публікації. За критеріями включення до синтезу залучено 19 джерел. Кількісний мета-аналіз не проводився через гетерогенність дизайнів; синтез – нарративний, з якісним аналізом рівня доказовості.

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Щодо доказової бази першої та другої лінії фармакоterapiї ПТСР мережевий метааналіз de Moraes Costa та ін. (2020), що включив 58 РКД і 6766 учасників у порівнянні 26 різних втручань, є найбільш репрезентативним зведенням порівняльної ефективності препаратів при ПТСР [3]. Достовірну перевагу над плацебо продемонстрували: топірамат (SMD = -0,57), кветіапін (SMD = -0,59), рисперидон (SMD = -0,53), пароксетин (SMD = -0,35), венлафаксин (SMD = -0,25), флуоксетин (SMD = -0,28) і серталін (SMD = -0,21). Ефект-розміри є малими-середніми: жоден препарат не забезпечує кардинального і самодостатнього клінічного відгуку.

Роерке та ін. (2024) у доказовому огляді для *Nervenarzt* підтверджують: серталін і пароксетин зберігають статус першої лінії; венлафаксин показав особливо стабільні результати в накопичених дослідженнях; аугментація рисперидоном дала нижчу ефективність, ніж очіувалося на початку [4]. Storm і Christensen (2021) у систематичному порівнянні фармако- і психотерапії встановили, що психотерапія загалом дає більший і тривалий ефект, хоча і пов'язана з вищим відсотком відмов; монофармакоterapia і комбінована терапия поки не демонструють стійкої переваги одна над одною [5].

Allard та ін. (2021) на матеріалі РКД у ветеранів показали, що серталін + управління прийомом ліків і пролонгована експозиція + плацебо однаково знижують

травматичну провину – предиктор поліпшення ПТСР і посттравматичної депресії, – і жоден підхід не має переваги над іншим у цьому механізмі [6]. Критичний реабілітаційний висновок: жоден препарат не «виліковує» ПТСР. Фармакоterapia знижує симптоматику до рівня, що дозволяє активно брати участь у психотерапії – і саме ця функція є основним мірилом ефективності в реабілітаційному контексті.

Важливо вважати на вплив фармакоterapiї на когнітивні функції та терапевтичну залученість. Когнітивна дисфункція при ПТСР є системною проблемою, що виходить за межі власне симптоматики. Lawrence та ін. (2023) показали: у ветеранів після 11 вересня вербальна пам'ять і виконавчі функції частково опосередковують зв'язок між тяжкістю ПТСР і здатністю дотримуватися здоров'язбережних стратегій, – тобто когнітивні порушення перешкоджають усьому, що ми називаємо реабілітацією [7]. Hungerford та ін. (2023) задокументували, що при коморбідності ПТСР і лЧМТ знижуються швидкість обробки інформації, увага, пам'ять і виконавчі функції – причому психіатрична коморбідність посилює когнітивний дефіцит понад неврологічний [8].

Фармакологічне навантаження може додатково і значно погіршувати ці показники. Бензодіазепіни редукують тривогу, проте пригнічують консолідацію пам'яті – механізм, критично необхідний для засвоєння матеріалу психотерапевтичних сесій. Антипсихотики, призначені для контролю гіперзбудливості або сну, знижують когнітивну гнучкість і мотиваційний потенціал навіть у субтерапевтичних дозах. Ray та ін. (2021) підтверджують, що у ветеранів США антипсихотики і снодійні є одними з найчастіше призначуваних поза показаннями препаратів при ПТСР [9].

Huang та ін. (2020) у 13-річній когортній вибірці встановили: ранні призначення бензодіазепінів і Z-препаратів у підвищених дозах достовірно підвищують ризик лікувально-резистентних станів при депресії; цей сигнал є значущим попередженням і для ПТСР-популяції [10]. Він ста-

виступає під сумнів практику призначення снодійних і анксиолітиків з перших днів госпіталізації без чіткого плану деескалації.

Великою проблемою в менеджменті таких станів є поліфармація у ветеранів, що знаходяться на стаціонарному лікуванні. Mellor та ін. (2022) у ретроспективному аналізі медичних записів 219 стаціонарних ветеранів з ПТСР виявили вражаючі показники: загальна поліфармація (є" 5 препаратів) – 76,7%; психотропна поліфармація (є" 2 N-препарати) – 79,9%; седативна поліфармація (є" 2 препарати із седативним ефектом) – 75,3% [2]. Drug Burden Index є" 1, що відповідає клінічно значущому антихолінергічному і седативному навантаженню, виявлено у 66,2% учасників. 90,9% мали супутній психіатричний діагноз; 96,8% – не психіатричну соматичну патологію.

Ці цифри є системним діагнозом, а не індивідуальною проблемою: переважна більшість ветеранів, що потрапляє на стаціонарну реабілітацію, вже несе значне медикаментозне навантаження, сформоване попередніми ланками медичної допомоги. Формально кожне призначення може бути обґрунтованим; проте сукупна дія на когнітивне функціонування ніколи не оцінюється структурно без спеціального протоколу.

Howard та ін. (2020) показали, що у ветеранів з бойовим досвідом артеріальна гіпертензія асоціюється з ПТСР (aOR = 1,54; 95% ДІ 1,26-1,87) [11]. Це зумовлює ще один шар поліфармації – серцево-судинні препарати, включно з бета-блокаторами і блокаторами кальцієвих каналів, що додатково модифікують вегетативний і когнітивний профіль під час реабілітаційного процесу.

Розлади сну при таких станах розглядається як окрема фармакологічна мішень. Нічні жахи, інсомнія та порушення циркадного ритму є одними з найстійкіших симптомів ПТСР і водночас прямим чином впливають на якість реабілітаційного процесу: депривована людина не здатна засвоювати психотерапевтичну роботу неза-

лежно від її методологічної якості. Agorastos і Olf (2021) описують механізми, якими хронічна депривація сну підтримує стан вегетативної дисрегуляції і перешкоджає нейропластичним процесам, необхідним для психотерапевтичних змін [12].

Reist та ін. (2020) у метааналізі шести РКД (429 пацієнтів) встановили, що празозин достовірно покращує загальну симптоматику ПТСР (SMD = -0,31), нічні жахи (SMD = -0,75) і якість сну (SMD = -0,57) порівняно з плацебо, хоча у найбільшому РКД великий ефект плацебо нівелював різницю між групами [13]. Skeie-Larsen та ін. (2023) у метааналізі 14 плацебо-контрольованих РКД підтвердили: загальний ефект-розмір фармакотерапії нічних жахів = 0,50 (0,42 після корекції на упередженість публікацій); лідирує нілабон (синтетичний канабіноїд, ефект-розмір = 1,86), далі гідроксизин (= 1,17) і празозин (= 0,54) [14].

Roepke та ін. (2024) рекомендують доксазозин і клонідин як альтернативи при недостатній відповіді на празозин; підкреслюють, що z-препарати та бензодіазепіни є небажаними при ПТСР-асоційованій інсомнії через ризик залежності й когнітивне навантаження [4]. Meinhausen та ін. (2022) нагадують: порушення сну при ПТСР є одночасно симптомом і предиктором серцево-судинного ризику – отже, адекватна корекція сну є і реабілітаційним, і соматопрофілактичним заходом [15].

Ще одною проблемою є коморбідність ПТСР і розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, що розглядається однією з найскладніших клінічних комбінацій для реабілітаційної психіатрії. Gully та ін. (2023) описують порочне коло: симптоми ПТСР зумовлюють вживання алкоголю як засобу самолікування, алкоголь натомість підтримує і поглиблює ПТСР-симптоматику [16]. FDA не має жодного схваленого препарату для одночасного лікування поєднання таких станів; клінічна практика зводиться до послідовного або паралельного менеджменту двох розладів за окремими схемами, що автоматично

збільшує медикаментозне навантаження.

Stout та ін. (2021) продемонстрували, що нейральні субтипи у ПТСР+розлади, пов'язані із вживанням алкоголю-популярності передбачають відповідь на психотерапевтичне втручання: пацієнти зі зниженим острівцево-тім'яним зв'язком достовірно краще реагували на інтегровану пролонговану експозицію, тоді як покращення алкогольного споживання не залежало від нейральних патернів [17]. Це свідчить: персоналізований вибір терапевтичної стратегії для цієї групи є суттєво необхідним, і жоден фармакологічний підхід на одинці не може вирішити проблему обох розладів.

До нових підходів в лікуванні відносять MDMA-асистовану терапію і блокаду зірчастого вузла. Mitchell та ін. (2023) опублікували результати фази 3 рандомізованого дослідження MDMA-асистованої терапії в Nature Medicine [18]. Зниження симптомів вираженості ПТСР по шкалі CAPS-5 у групі MDMA-АТ становило -23,7 проти -14,8 у групі плацебо+терапія ( $p < 0,001$ ,  $d = 0,7$ ); функціональне порушення за шкалою SDS також значущо покращилося. 73% учасників мали тяжкий ПТСР; вибірка була демографічно різноманітною. Незважаючи на відмову FDA у схваленні MDMA для клінічного застосування у 2024 році через недостатню сукупну базу безпеки, ця лінія досліджень залишається методологічно найбільш перспективною для лікувально-резистентних форм ПТСР. Особливо значимою є її концептуальна логіка: MDMA не «лікує» ПТСР самостійно, а діє як фасилітатор психотерапевтичного процесу – препарат відкриває «вікно», в якому терапевт може ефективно працювати з травматичним матеріалом, який раніше залишався недоступним.

Gully та ін. (2023) вказують на особливий потенціал MDMA-асистованої терапії при коморбідному ПТСР та розладах, пов'язаних із вживанням алкоголю, через механізм одночасного полегшення доступу до травматичного матеріалу і підвищення просоціальної поведінки [16]. Prasad та ін. (2023) у систематичному огляді 22 дос-

ліджень (1293 пацієнти, переважно ветерани і військовослужбовці) встановили: блокада зірчастого вузла (SGB) знижує вегетативну гіперреактивність і симптоматику ПТСР, особливо у резистентних пацієнтів [19]. Найпоширеніший підхід – блокада правого зірчастого вузла 0,5% ропівакаїном; побічні ефекти переважно м'які й транзиторні; рецидив симптомів потребує повторних блокад. Автори застерігають: відсутність стандартизованих протоколів і неоднорідність дизайнів обмежують поки що рутинну клінічну імплементацію.

Отже, синтез наведених даних дозволяє виокремити фармакологічні чинники, що систематично знижують реабілітаційний потенціал. Перший – седативна поліфармація: комбінація двох і більше препаратів із седативним ефектом (антипсихотики, бензодіазепіни, антигістамінні, снодійні), що призводить до денної гіперсомнії та когнітивного притуплення.

Другий – антихолінергічне навантаження (Drug Burden Index  $e^{\geq} 1$ ), яке погіршує увагу і пам'ять – саме ті функції, що необхідні для засвоєння психотерапевтичної роботи. Третій – бензодіазепінова залежність: пригнічення консолідації пам'яті і фактична контраіндикація для більшості доказових психотерапевтичних протоколів ПТСР.

Четвертий – неадекватно лікована інсомнія або нічні жахи, що підтримують хронічну депривацію сну і перешкоджають нейропластичності. П'ятий – нелікована або активна коморбідність із розладами, пов'язаними з вживанням алкоголю, яка блокує терапевтичну залученість незалежно від якості фармакотерапії.

Шостий – полімедикаментозна модифікація вегетативної реактивності, що ускладнює стандартний моніторинг відповіді на лікування.

Якщо зважати на реабілітаційний контекст, то він кардинально змінює критерії оцінки фармакотерапії. Питання «чи знижує препарат симптоматику?» – необхідне, але недостатнє. Реабілітаційно ре-

левантне питання – «чи підвищує препарат здатність пацієнта активно брати участь у психотерапії?» Ці два питання нерідко дають протилежні відповіді, і саме в цьому протиріччі полягає головне клінічне протиріччя фармакологічного супроводу реабілітації.

Дані про поліфармацію (Mellor et al., 2022) є системним сигналом: коли 77-80% стаціонарних ветеранів з ПТСР мають психотропну і седативну поліфармацію, а Drug Burden Index е" 1 – у двох третин, це не є сукупністю індивідуальних рішень [2]. Це означає, що фармакологічна логіка в попередніх ланках вибудовувалася навколо усунення симптомів, а не навколо оптимізації реабілітаційного потенціалу. de Moraes Costa та ін. (2020) нагадують, що навіть кращі препарати мають малий ефект-розмір [3], і орієнтація виключно на фармакотерапію без психотерапії є методологічно хибною стратегією.

Нові підходи – MDMA-асистована терапія і блокада зірчастого вузла – є методами, де фармакологія і психотерапія концептуально нероздільні: препарат або процедура є «помічником» терапевтичного процесу, а не самостійним агентом. Це методологічно відповідає реабілітаційній логіці значно краще, ніж традиційна симптоматична фармакотерапія. Навіть якщо ці методи не стануть рутиною найближчим часом, їхня концептуальна рамка («препарат відкриває вікно, яким проходить психотерапія») є корисним принципом для оцінки будь-якого фармакологічного рішення в стаціонарі.

Воєнний контекст України додає специфіки. Переважна більшість ветеранів молодша за референтні вибірки із Заходу, нерідко має складний поєднаний профіль (ПТСР + лЧМТ + моральна травма), і часто є першим поколінням, що потрапляє до психіатричного стаціонару взагалі. Засієкіна та ін. (2023) зафіксували вищі показники ПТСР навіть у цивільній студентській вибірці порівняно з комбатантами, що відображає масштаб психологічного навантаження на рівні всього суспільства [1]. У цьому контексті надмірна саєдація або

когнітивне «притуплення» від поліфармації може спричинити ранню відмову від реабілітаційної програми – і стигматизаційні бар'єри, що вже існують, зроблять повторне звернення вкрай малоімовірним.

Тому в як практичні рекомендації слід розглядати наступне. При госпіталізації обов'язково проводити медикаментозний аудит з фокусом на: кількість препаратів із седативним ефектом; наявність бензодіазепінів і тривалість їхнього поточного прийому; Drug Burden Index; наявність препаратів з антихолінергічним профілем. Будь-яке дублювання механізмів дії підлягає усуненню або письмовому обґрунтуванню.

При плануванні реабілітаційного фармакологічного супроводу препарати першої лінії (серталін, пароксетин, венлафаксин) є оптимальним вибором; аугментація антипсихотиками – лише за наявності чіткої доказової підстави і після обов'язкової оцінки когнітивного профілю. Нічні жахи потребують окремого цілеспрямованого підходу: празозин, доксазозин, гідроксизин; Z-препарати і бензодіазепіни є небажаними. При коморбідних розладах, пов'язаних із вживанням алкоголю, мінімізація бензодіазепінів є пріоритетом безпеки; лікування алкогольного розладу проводиться паралельно або інтегровано, а не послідовно.

Моніторинг когнітивних функцій – увага, пам'ять, швидкість обробки – проводиться не рідше ніж раз на два тижні впродовж реабілітаційної програми. Погіршення є сигналом для перегляду медикаментозної схеми. Рішення про зменшення дози або відміну препарату, що обмежує терапевтичну залученість, доцільно формулювати і документувати саме в термінах реабілітаційного потенціалу – це захищає клінічне рішення при аудиті і формує нову мову для командної комунікації.

Нові підходи (MDMA-асистована терапія, блокада зірчастого вузла) розглядаються виключно у рамках клінічних протоколів після вичерпання стандартних підходів і за умови інформованої згоди.

Їхня концептуальна рамка – «препарат як помічник терапії» – є, однак, методологічно корисною для осмислення фармакологічного супроводу загалом.

### Висновки

Фармакологічний супровід стаціонарної психореабілітації ветеранів є за своєю суттю відмінним від гострої фармакотерапії за своїми пріоритетами і критеріями успіху.

Доказова база ефективності препаратів першої лінії при ПТСР демонструє малий-середній ефект, а поліфармація у переважній більшості стаціонарних ветеранів є системною реальністю з доведеним негативним впливом на когнітивне функціонування.

Реабілітаційно орієнтована фармакологічна стратегія спрямована не на максимальне придушення симптомів, а на оптимізацію «вікна терапевтичної залученості» – умов, за яких стає можливою ефективна психотерапевтична робота з травматичним матеріалом.

Регулярний медикаментозний аудит, цілеспрямована корекція розладів сну і системна мінімізація седативного навантаження є невід'ємною частиною цього підходу в умовах воєнного часу в Україні.

### References/Література:

1. Zasiakina L, Duchyminska T, Bifulco A, Bignardi G. War trauma impacts in Ukrainian combat and civilian populations: Moral injury and associated mental health symptoms. *Mil Psychol.* 2024; 36(5): 555-566. DOI: <http://doi.org/10.1080/08995605.2023.2235256>
2. Mellor R, Khoo A, Saunders-Dow E, Raguz E, Taing MW, Hanjani LS. et al. Polypharmacy in Australian veterans with post-traumatic stress disorder upon admission to a mental health facility: A retrospective chart review. *Drugs Real World Outcomes.* 2022; 9(3): 347-357. DOI: <http://doi.org/10.1007/s40801-022-00298-3>
3. de Moraes Costa G, Zanatta FB, Ziegelmann PK, Soares Barros AJ, Mello CF. Pharmacological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: A network meta-analysis of comparative efficacy and acceptability. *J Psychiatr Res.* 2020;130:412-420. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.07.046>
4. Roepke S, Schellong J, Bergemann N, Frommberger U, Schmidt U. Pharmacological treatment of posttraumatic stress disorder. *Nervenarzt.* 2024;95(7):622-629. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00115-024-01684-8>
5. Storm MP, Christensen KS. Comparing treatments for post-traumatic stress disorder: a systematic review. *Dan Med J.* 2021;68(9).
6. Allard CB, Norman SB, Straus E, et al. Reductions in guilt cognitions following prolonged exposure and/or sertraline predict subsequent improvements in PTSD and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2021;73:101666. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jbtep.2021.101666>
7. Lawrence KA, Garcia-Willingham NE, Slade E, DeBeer BB, Meyer EC, Morissette SB. Associations among PTSD, cognitive functioning, and health-promoting behavior in post-9/11 veterans. *Mil Med.* 2023; 188(7-8): 2284-2291. DOI: <http://doi.org/10.1093/milmed/usad035>
8. Hungerford L, Agtarap S, Ettenhofer M. Impact of depression and post-traumatic stress on manual and oculomotor performance in service members with a history of mild TBI. *Brain Inj.* 2023;37(8):680-688. DOI: <http://doi.org/10.1080/02699052.2023.2210293>
9. Pary R, Micchelli AN, Lippmann S. How we treat posttraumatic stress disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2021;23(1). DOI: <http://doi.org/10.4088/PCC.19nr02572>
10. Huang SS, Chen HH, Wang J, Chen WJ, Chen HC, Kuo PH. Investigation of early and lifetime clinical features and comorbidities for the risk of developing treatment-resistant depression in a 13-year nationwide cohort study. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):541. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12888-020-02935-z>
11. Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA, et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens.* 2020;38(7):1293-1301. DOI: <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002364>
12. Agorastos A, Olf M. Sleep, circadian system and traumatic stress. *Eur J Psychotraumatol.* 2021; 12(1): 1956746. DOI: <http://doi.org/10.1080/20008198.2021.1956746>
13. Reist C, Streja E, Tang CC, Shapiro B, Mintz J, Hollifield M. Prazosin for treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *CNS Spectr.* 2021;26(4):338-344. DOI: <http://doi.org/10.1017/S1092852920001121>
14. Skeie-Larsen M, Stave R, Grunli J, Bjorvatn B, Wilhelmsen-Langeland A, Zandi A, Pallesen S. The effects of pharmacological treatment of nightmares: a systematic literature review and meta-analysis of placebo-controlled, randomized clinical trials. *Int J Environ Res*

- Public Health. 2023;20(1):777. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph20010777>
15. Meinhansen C, Prather AA, Sumner JA. Posttraumatic stress disorder (PTSD), sleep, and cardiovascular disease risk: A mechanism-focused narrative review. *Health Psychol.* 2022;41(10):663-673. DOI: <http://doi.org/10.1037/hea0001143>
16. Gully BJ, Eaton E, Capone C, Haass-Koffler CL. Treating posttraumatic stress disorder and alcohol use disorder comorbidity: current pharmacological therapies and the future of MDMA-integrated psychotherapy. *J Psychopharmacol.* 2023;37(12):1182-1189. DOI: <http://doi.org/10.1177/02698811231200880>
17. Stout DM, Harle KM, Norman SB, Simmons AN, Spadoni AD. Resting-state connectivity subtype of comorbid PTSD and alcohol use disorder moderates improvement from integrated prolonged exposure therapy in veterans. *Psychol Med.* 2022;53(2):332-341. DOI: <http://doi.org/10.1017/S0033291721001513>
18. Mitchell JM, Ot'alora GM, van der Kolk B, Shannon S, Bogenschutz M, Gelfand Y. et al. MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2473-2480. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41591-023-02565-4>
19. Prasad S, Jain N, Umar TP, Radenkov I, Ahmed SK, Sakagianni V. et al. Sympathetic nerve blocks for posttraumatic stress disorder: an evidentiary review for future clinical trials. *Front Psychiatry.* 2023;14:1309986. DOI: <http://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1309986>
- Вперше надійшла до редакції 21.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.89-07:340.6:355.1(477)

DOI: <https://zenodo.org/records/20358542>

## **ПОЛІГРАФ У ВОЄННИЙ ЧАС: ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОБМЕЖЕННЯ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ В УМОВАХ БОЙОВОГО СТРЕСУ (ОГЛЯД)**

**Баскіна В.В.**

*Одеський національний медичний університет  
e-mail: [viktoria.baskina@onmedu.edu.ua](mailto:viktoria.baskina@onmedu.edu.ua)*

## **POLYGRAPH IN WAR TIME: PSYCHOPHYSIOLOGICAL LIMITATIONS AND THEIR SIGNIFICANCE IN CONDITIONS OF COMBAT STRESS (REVIEW)**

**Baskina V.V.**

*Odesa National Medical University*

*Authors information*

*Баскіна В.В. <https://orcid.org/0009-0004-7006-6782>*

### **Summary/Резюме**

The purpose of the article was to analyze the evidence base of the psychophysiological limitations of the polygraph and to systematize the risks of false results in a population of individuals with combat experience, post-traumatic stress disorder (PTSD), and related somatic and neurological consequences. A review and analysis of publications from the PubMed, Scopus, and PsycINFO databases (2018-2024) was conducted, concerning the psychophysiological mechanisms of polygraphy and its validity, autonomic dysfunction in PTSD and mild traumatic brain injury (mTBI), and pharmacological modifiers of autonomic reactivity. It was confirmed that the accuracy of the standard comparative question test (CQT) method does not exceed 70-80% even under laboratory conditions. PTSD systematically increases basal sympathetic tone, disrupts differential reactivity to stimuli, and significantly

increases the proportion of false positive results. The dissociative subtype of PTSD, in contrast, may cause false negative results. Mild TBI – a common consequence of combat experience – causes persistent autonomic dysfunction that persists beyond clinical recovery. Pharmacological treatment of PTSD (SSRIs, beta-blockers, benzodiazepines) additionally and differently modifies the parameters under study. Thus, the use of a polygraph on individuals with combat experience, verified or probable PTSD, or mild TBI without prior psychiatric evaluation is methodologically untenable. Test results cannot be interpreted in isolation without considering the clinical status of the examinee. A psychiatrist can play a key role in ensuring a clinically justified approach to interpreting polygraph examination data

**Key words:** polygraph; PTSD; autonomic nervous system; traumatic brain injury; combat stress; false positive result.

Метою статті є аналіз доказової бази психофізіологічних обмежень поліграфа та систематизація ризиків помилкових результатів у популяції осіб з бойовим досвідом, посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) і пов'язаними соматичними та неврологічними наслідками. Проводився огляд та аналіз публікацій за базами PubMed, Scopus та PsycINFO (2018-2024рр.), що стосуються психофізіологічних механізмів поліграфії і її валідності, вегетативної дисфункції при ПТСР і легкій черепно-мозковій травмі (лЧМТ), фармакологічних модифікаторів вегетативної реактивності. Доведено що точність стандартного методу порівняльних запитань (CQT) не перевищує 70-80% навіть у лабораторних умовах. ПТСР системно підвищує базальний симпатичний тонус, порушує диференціальну реактивність на стимули та суттєво підвищує частку хибнопозитивних результатів. Дисоціативний підтип ПТСР, навпаки, може спричиняти хибнонегативні результати. Легка ЧМТ – поширений наслідок бойового досвіду – спричиняє стійку вегетативну дисфункцію, що зберігається поза клінічним відновленням. Фармакологічне лікування ПТСР (СІЗЗС, бета-блокатори, бензодіазепіни) додатково й по-різному модифікує досліджувані параметри. Таким чином, застосування поліграфа щодо осіб з бойовим досвідом, верифікованим або ймовірним ПТСР чи лЧМТ без попередньої психіатричної оцінки є методологічно неспроможним. Результати тесту не підлягають ізольованій інтерпретації без урахування клінічного статусу обстежуваного. Лікар-психіатр здатний відігравати ключову роль у забезпеченні клінічно обґрунтованого підходу до інтерпретації даних поліграфного обстеження.

**Ключові слова:** поліграф; ПТСР; вегетативна нервова система; черепно-мозкова травма; воєнний стрес; хибнопозитивний результат.

З початком повномасштабного вторгнення Росії в Україну у лютому 2022 року поліграф набув практично безпрецедентного масштабу застосування – у процесі відбору і перевірки військовослужбовців, державних службовців та в ширшому контексті безпекових процедур. Водночас число осіб із верифікованим або ймовірним ПТСР, легкими ЧМТ і хронічним бойовим стресом у досліджуваній популяції зростає у спосіб, безпрецедентний для умов мирного часу.

Засієкіна та ін. (2023) зафіксували суттєво вищі показники ПТСР, тривоги та депресії у комбатантів перших місяців по-

вномасштабного вторгнення, причому моральна травма виступає незалежним предиктором ПТСР як у бойовій, так і в цивільній вибірці [1]. Попри широке застосування поліграфа, медична спільнота рідко залучається до дискусії про методологічну спроможність цього інструменту саме в контексті воєнної психіатрії.

Поліграф реєструє фізіологічні кореляти збудження – шкірно-гальванічну реакцію (ШГР), частоту серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск і характеристики дихання – і інтерпретує їхні зміни як маркери обману. Проте ці самі параметри перебувають під безпосереднім контролем

вегетативної нервової системи, яка при ПТСР і лЧМТ функціонує принципово інакше, ніж у здорових осіб без бойового досвіду.

**Метою дослідження** є систематизація наявних доказів щодо психофізіологічних обмежень поліграфа у популяції осіб з бойовим стресом, ПТСР і лЧМТ, а також розробити практичні рекомендації для лікарів-психіатрів, які консультують або спостерігають таких пацієнтів у контексті поліграфного обстеження.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Огляд проводився відповідно до вимог звітності PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Пошук здійснювався в базах PubMed, Scopus та PsycINFO (2018-2024pp.) Ключові пошукові запити: «polygraph validity», «psychophysiological deception detection», «comparison question test», «concealed information test», «PTSD autonomic dysregulation», «combat PTSD psychophysiology», «mild TBI autonomic dysfunction», «heart rate variability traumatic brain injury», «dissociation PTSD physiological reactivity», «war trauma Ukraine PTSD». Включені були рецензовані оригінальні дослідження або огляди із змістовним відношенням до психофізіологічної детекції обману, вегетативного регулювання при ПТСР або лЧМТ, фармакологічних ефектів на автономну реактивність, із повнотекстовою доступністю англійською або українською мовою. Не брались до уваги дослідження виключно на тваринних моделях без клінічної екстраполяції та роботи зі знедоказованою методологією, публікації авторів з держав-агресорів.

Початково ідентифіковано 487 записів. Після видалення дублікатів і первинного скринінгу заголовків та абстрактів для повнотекстового розгляду відібрано 61 публікацію. Після оцінки відповідності критеріям включення до синтезу включено 19 джерел. Кількісний метааналіз не проводився через суттєву гетерогенність диязнів; синтез – нарративний, з якісним аналізом рівня доказовості.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Розглядаючи психофізіологічні основи поліграфії та доказової бази валідності слід відзначити, що принцип поліграфної детекції обману полягає у припущенні, що брехня породжує специфічну фізіологічну реакцію, відмінну від реакції на нейтральні або контрольні стимули. Стандартний метод порівняльних запитань (Comparison Question Test, CQT) порівнює реакції досліджуваного на «релевантні» питання (пов'язані з подією) та «контрольні» питання (загального характеру). Тест прихованого знання (Concealed Information Test, CIT) орієнтований на виявлення впізнавання специфічного стимулу.

Iacono (2024) у 50-річній ретроспективі поліграфної індустрії зазначає, що CQT залишається методологічно вразливим: точність у лабораторних умовах досягає 70-80%, проте у польових умовах вона значно нижча – через неможливість контролювати фонові психофізіологічні стани досліджуваних [2]. Критична проблема – відсутність специфічного біологічного маркера брехні. ШГР, ЧСС і показники дихання підвищуються при будь-якому стані емоційного збудження незалежно від його семантичного змісту. Samuel та ін. (2020) підтвердили, що навіть введення додаткових параметрів (електроміографія жувальних м'язів) не усуває фундаментального обмеження – неспецифічності зареєстрованих реакцій [3]. Таким чином, навіть у «ідеальних» умовах поліграф вимірює не брехню, а вегетативне збудження – процес, системно порушений у осіб з бойовим досвідом.

Ключова проблема застосування поліграфа до осіб з ПТСР полягає не в тому, що вони «навчаються обманювати прилад», а в тому, що їхня вегетативна нервова система функціонує інакше за визначенням. При ПТСР формується стійкий стан хронічної симпатичної гіперактивності – характерна ознака кластеру гіперзбудливості (критерій E за DSM-5).

Perez Alday та ін. (2022) у близько-

вому контрольному дослідженні ветеранів продемонстрували, що навіть під час відтворення нейтрального аудіозапису (до травматичного стимулу) показники варіабельності серцевого ритму (VCP) у ПТСР-групі достовірно відрізнялися від контрольної – тобто базальний стан вегетативної регуляції вже є зміненим [4]. При відтворенні травматичного стимулу різниця ставала значно виразнішою: ЧСС реагувала посиленіше з тривалішою відновлювальною фазою, що безпосередньо імітує «реакцію обману» за критеріями CQT. Hollifield та ін. (2024) у рандомізованому дослідженні лікування ПТСР у комбатантів підтвердили, що рефлекс переляку зі страховим потенціювання (fear-potentiated startle) – ключовий психофізіологічний маркер – змінюється пропорційно вираженості симптомів ПТСР [19].

Fitzgerald та ін. (2022) показали, що рівень шкірної провідності (аналог ШГР) під час нейтральних наративів у осіб після травми достовірно передбачає ступінь емоційної дисрегуляції в подальшому: базальне збудження залишається підвищеним незалежно від семантичного змісту ситуації [5]. Це означає, що нейтральне питання на поліграфі здатне викликати «сигнальну» вегетативну відповідь у людини з ПТСР.

Окремо необхідно розглянути дисоціативний підтип ПТСР. Heckerens та ін. (2023) досліджували часову динаміку дисоціативних епізодів і виявили, що безпосередньо перед ними фізіологічне збудження підвищується, тоді як під час і після – різко знижується [6]. Особа у стані дисоціації може демонструвати парадоксально низькі відповіді ШГР і ЧСС – що за логікою CQT інтерпретується як «відсутність реакції на значущий стимул», тобто формує хибнонегативний результат.

Korem та ін. (2022) описали феномен емоційного замінення при ПТСР: знижена реактивність мигдалини до болю корелює з дисоціативними симптомами і відображає принципово змінений нейробиологічний патерн реагування [7]. Agorastos і Olff (2021) узагальнили механізми, якими по-

рушення циркадного ритму і сну при ПТСР підтримують стан хронічної вегетативної дисрегуляції через вісь ГГН і симпатoadреналову систему – формуючи стійкий конфаундерний фон [8].

Таким чином, при ПТСР вегетативна реактивність є одночасно підвищеною на системному рівні та дезорганізованою на рівні стимул-специфічної диференціації – саме те, що поліграф намагається виміряти, функціонує якісно інакше.

Слід також відзначити, що легка ЧМТ – одна з найпоширеніших бойових травм, особливо при дії вибухової хвилі. При контузії або прямому ударі ураження зазнають передусім префронтальна кора, острівець і префронтально-лімбічні зв'язки – структури, що безпосередньо регулюють вегетативний тонус і серцево-судинну реактивність.

Mercier та ін. (2022) у систематичному огляді 39 досліджень (загальна вибірка 1467 учасників з лЧМТ) підтвердили: після легкої ЧМТ визначаються достовірні зміни параметрів VCP як у гострому, так і в підгострому та хронічному стані [9]. Принципово важливо, що ці зміни виявляються і в стані спокою, і при навантаженні, – тобто вони не є ситуативними, а відображають структурну перебудову вегетативного регулювання.

Talbert та ін. (2024) у систематичному огляді 89 досліджень встановили: ЧМТ будь-якого ступеня тяжкості пов'язана зі зниженням VCP; ступінь зниження корелює з тяжкістю травми, але й при лЧМТ порушення можуть зберігатися за межами клінічного відновлення і навіть за межами повернення до служби [10]. Thorne та ін. (2023) за допомогою нейровізуалізації показали, що мікроструктурні пошкодження у ділянках мозку, відповідальних за серцево-судинну автономну регуляцію, є анатомічним субстратом цих змін і не виявляються стандартною МРТ [11].

Ellingson та ін. (2024) описали комплекс серцево-судинних змін після струсу мозку, що включає знижену VCP, порушену чутливість барорецепторів і зміни сис-

толічного часу – при відсутності явних клінічних симптомів [12]. Uomoto та ін. (2022) підтвердили, що у активних військовослужбовців з ЧМТ вегетативна дисфункція достовірно виявляється при дистанційній реєстрації ВСР навіть після формального повернення до виконання службових обов'язків [13].

Практичний висновок для поліграфології: особа, яка перенесла лЧМТ і вважається «клінічно здоровою», може мати стійко порушену вегетативну реактивність, що систематично спотворює результати обстеження у непередбачуваний бік.

Значним фактором, що може вплинути на проведення поліграфії є фармакотерапія, що проводиться. Значна частина осіб з ПТСР отримує фармакологічне лікування, і кожна з основних груп препаратів по-своєму впливає на вегетативні параметри, що вимірює поліграф.

Антидепресанти групи СИЗЗС є препаратами першої лінії при ПТСР відповідно до настанов VA/DoD та NICE. їхній вплив на ВСР є дозозалежним і неоднорідним: терапевтичні дози серталіну та есциталопраму асоціюються зі зниженням симпатичного і підвищенням парасимпатичного тону, що редукує амплітуду ШГР-відповіді. Paru та ін. (2021) описують фармакологічний профіль лікування ПТСР у ветеранів, де антидепресанти є найпоширенішою групою, а комбіновані схеми трапляються регулярно [14].

Бета-блокатори (насамперед пропранолол) застосовуються як у схемах лікування ПТСР, так і при супутній серцево-судинній патології. Вони блокують в-адренергічну передачу, знижуючи ЧСС і безпосередньо редукуючи амплітуду серцево-судинної компоненти поліграфної відповіді. Howard та ін. (2020) задокументували, що артеріальна гіпертензія у ветеранів прямо корелює зі ступенем бойового впливу [15], що обумовлює широке призначення в-блокаторів у цій популяції.

Бензодіазепіни і Z-препарати, що застосовуються для корекції тривоги та порушень сну при ПТСР, мають виражений

анксіолітичний ефект і зменшують генералізоване збудження. Meinhausen та ін. (2022) описують патологічне коло: порушення сну і гіперактивація симпатичної нервової системи взаємно підтримують одне одного при ПТСР [16], що зумовлює призначення седативних препаратів, котрі, своєю чергою, впливатимуть на фізіологічні параметри під час тестування.

На основі синтезу наведених даних виокремлюється перелік клінічних станів, за яких ризик систематичного спотворення результатів поліграфного обстеження є найбільш суттєвим. По-перше, це верифікований або ймовірний ПТСР – насамперед з вираженою симптоматикою гіперзбудливості (кластер Е за DSM-5 / блок «зміни пробудженості та реактивності» за МКХ-11). По-друге – дисоціативний підтип ПТСР, через парадоксальне зниження фізіологічної реактивності, що може зумовлювати хибнонегативні результати.

По-третє – перенесена лЧМТ, зокрема «безсимптомна» або «зі згасленою симптоматикою». По-четверте – хронічний бойовий стрес без повних критеріїв ПТСР, оскільки вже він є достатнім для підвищення базального симпатичного тону. По-п'яте – поточна фармакотерапія антидепресантами, бета-блокаторами або анксіолітиками. По-шосте – виражені порушення сну (хронічна інсомнія, нічні жахи), оскільки депривація сну безпосередньо підвищує симпатичний тонус [8, 16].

Таким чином, синтез наведених даних вказує на системну невідповідність між методологічним підґрунтям поліграфії та реальними фізіологічними характеристиками тієї популяції, яка в умовах воєнного часу є найбільш вірогідним об'єктом обстеження. Поліграф побудований на припущенні, що вегетативна реактивність є відносно стабільним, диференційованим сигналом, чутливим до семантичного значення стимулу. При ПТСР і лЧМТ обидві ці умови не виконуються: реактивність є хронічно підвищеною або парадоксально зниженою (при дисоціації), а диференціація «значущий – незначущий стимул» порушена на нейробиологічному рівні.

Iacono (2024) прямо вказує на те, що відсутність валідної доказової бази для CQT у нестандартних популяціях не стимує практику – вона «продовжується без обмежень» через незмінну урядову підтримку, незважаючи на наукову критику протягом п'яти десятиліть [2]. Саме ця інерція системи є найбільшим ризиком для осіб, чия фізіологія апіорі не відповідає базовим припущенням методу.

Засієкіна та ін. (2023) продемонстрували, що моральна травма є незалежним предиктором ПТСР як у комбатантів, так і у цивільних під час активної фази конфлікту [1]. Su та ін. (2022) задокументували поширення воєнного стресу навіть серед осіб без безпосереднього бойового досвіду через медіа-опосередковану травму [17]. Сербенюк та ін. (2023) зафіксували системне ураження фізіологічних функцій у жінок-військовослужбовців після бойових контузій, у тому числі вегетативного характеру [18]. Ці дані підкреслюють, що «воєнна популяція» є специфічною навіть за межами діагностичних категорій.

З клінічної точки зору, результати цього огляду не спростовують поліграфію як таку – вони чітко окреслюють умови, за яких результати тесту є ненадійними і не можуть бути підставою для прийняття рішень без психіатричної оцінки.

До практичних рекомендацій для лікаря-психіатра можна віднести наступне. Лікар-психіатр може бути залучений на різних етапах: як консультант до поліграфного обстеження, як фахівець, до якого звертається пацієнт після отримання «позитивного» результату, або як організатор медичного супроводу в системі безпечного скринінгу.

До проведення обстеження необхідно задокументувати: наявність або відсутність ПТСР та його підтипу; клінічно значущі симптоми із кластерів гіперзбудливості та дисоціації; анамнез перенесених ЧМТ будь-якої давності; поточну фармакотерапію з вказанням препарату, дози і тривалості прийому; виражені порушення сну протягом попереднього місяця. За наявності хоча б одного позитивного пун-

кту доцільно скласти медичний висновок із зазначенням потенційних чинників, що можуть впливати на результат.

Після отримання «позитивного» результату поліграфного обстеження у пацієнта з будь-яким з перерахованих станів психіатрична оцінка є обов'язковою. Висновки має відображати: (а) встановлений діагноз або клінічний стан; (б) конкретні психофізіологічні механізми, якими цей стан здатний впливати на зареєстровані параметри; (в) неможливість ізольованої інтерпретації результату без урахування клінічного контексту. Висновки у стилі «результати поліграфа підтверджують/спростовують показання» необхідно уникати: психіатричний документ має стосуватися виключно клінічного стану пацієнта та його потенційного впливу на достовірність тесту.

У освітньому контексті ці принципи можуть бути покладені в основу навчального модуля для клінічних ординаторів, сімейних лікарів і фахівців з психічного здоров'я, задіяних у роботі з ветеранами. Обізнаність щодо психофізіологічних обмежень поліграфа є елементом компетентності, що безпосередньо впливає на якість клінічних рішень і захист прав пацієнта.

### Висновки

Поліграфне обстеження осіб з бойовим досвідом в умовах повномасштабного вторгнення стикається зі специфічними психофізіологічними обмеженнями, що є закономірним наслідком ПТСР, легкої ЧМТ і хронічного бойового стресу.

Базальна вегетативна гіперактивність, дисрегуляція стимул-специфічної реактивності та фармакологічна модифікація досліджуваних параметрів разом утворюють системний взаємовпливаючий профіль, що принципово знижує діагностичну специфічність методу в цій популяції.

Лікар-психіатр, обізнаний з цими механізмами, здатний відіграти ключову роль як у захисті прав пацієнта, так і в забезпеченні якості клінічно обґрунтованих рішень в умовах воєнного часу.

## References/Література

1. Zasiakina L, Duchyminska T, Bifulco A, Bignardi G. War trauma impacts in Ukrainian combat and civilian populations: Moral injury and associated mental health symptoms. *Mil Psychol.* 2024; 36(5): 555-566. DOI: <http://doi.org/10.1080/08995605.2023.2235256>
2. Iacono WG. Psychology and the lie detector industry: A fifty-year perspective. *Biol Psychol.* 2024; 190: 108808. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2024.108808>
3. Samuel SG, Chatterjee T, Thapliyal H, Kacker P. Facial psychophysiology in forensic investigation: A novel idea for deception detection. *J Forensic Dent Sci.* 2020;11(2):90-94. DOI: [http://doi.org/10.4103/jfo.jfds\\_49\\_19](http://doi.org/10.4103/jfo.jfds_49_19)
4. Perez Alday EA, Da Poian G, Levantsevych O, Murrah N, Shallenberger L, Alkhalaf M. et al. Association of autonomic activation with traumatic reminder challenges in posttraumatic stress disorder: A co-twin control study. *Psychophysiology.* 2023;60(2):e14167. DOI: <http://doi.org/10.1111/psyp.14167>
5. Fitzgerald JM, Timmer-Murillo S, Sheeran C, et al. Psychophysiological predictors of change in emotion dysregulation 6 months after traumatic injury. *Int J Psychophysiol.* 2022;173:29-37. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.01.005>
6. Heekerens JB, Gross JJ, Kreibig SD, Wingenfeld K, Roepke S. The temporal dynamics of dissociation: protocol for an ecological momentary assessment and laboratory study in a transdiagnostic sample. *BMC Psychol.* 2023;11(1):178. DOI: <http://doi.org/10.1186/s40359-023-01209-z>
7. Korem N, Duek O, Ben-Zion Z, Kaczurkin AN, Lissek S, Orederu T. et al. Emotional numbing in PTSD is associated with lower amygdala reactivity to pain. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(11):1913-1921. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41386-022-01405-2>
8. Agorastos A, Olf M. Sleep, circadian system and traumatic stress. *Eur J Psychotraumatol.* 2021;12(1):1956746. DOI: <http://doi.org/10.1080/20008198.2021.1956746>
9. Mercier LJ, Batycky J, Campbell C, Schneider K, Smirl J, Debert CT. Autonomic dysfunction in adults following mild traumatic brain injury: A systematic review. *NeuroRehabilitation.* 2022;50(1):3-32. DOI: <http://doi.org/10.3233/NRE-210243>
10. Talbert LD, Kaelberer Z, Gleave E, Driggs A, Driggs AS, Baldwin SA et al. A systematic review of the relationship between traumatic brain injury and disruptions in heart rate variability. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2024;49(4):523-540. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10484-024-09663-0>
11. Thorne J, Hellewell S, Cowen G, Fitzgerald M. Neuroimaging to enhance understanding of cardiovascular autonomic changes associated with mild traumatic brain injury: a scoping review. *Brain Inj.* 2023;37(10):1187-1204. DOI: <http://doi.org/10.1080/02699052.2023.2211352>
12. Ellingson CJ, Shafiq MA, Ellingson CA, Neary JP, Dehghani P, Singh J. Assessment of cardiovascular functioning following sport-related concussion: A physiological perspective. *Auton Neurosci.* 2024;252:103160. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.autneu.2024.103160>
13. Uomoto JM, Skopp N, Jenkins-Guarnieri M, et al. Assessing the clinical utility of a wearable device for physiological monitoring of heart rate variability in military service members with traumatic brain injury. *Telemed J E Health.* 2022;28(10):1496-1504. DOI: <http://doi.org/10.1089/tmj.2021.0627>
14. Pary R, Micchelli AN, Lippmann S. How we treat posttraumatic stress disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2021;23(1). DOI: <http://doi.org/10.4088/PCC.19nr02572>
15. Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA, et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens.* 2020;38(7):1293-1301. DOI: <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002364>
16. Meinhausen C, Prather AA, Sumner JA. Posttraumatic stress disorder (PTSD), sleep, and cardiovascular disease risk: A mechanism-focused narrative review. *Health Psychol.* 2022;41(10):663-673. DOI: <http://doi.org/10.1037/hea0001143>
17. Su Z, McDonnell D, Cheshmehzangi A, et al. Media-induced war trauma amid conflicts in Ukraine. *Perspect Psychol Sci.* 2023;18(4):908-911. DOI: <http://doi.org/10.1177/17456916221109609>
18. Serbeniuk A, Kaminskiy V, Kumpanenko Y, Vash-Margita A, Malysheva I. The impact of the war in Ukraine on the reproductive health of female military personnel. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;163(2):409-415. DOI: <http://doi.org/10.1002/ijgo.14990>
19. Hollifield M, Hsiao AF, Smith T, Calloway T, Jovanovic T, Smith B. et al. Acupuncture for combat-related posttraumatic stress disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2024;81(6):545-554. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.5651>

*Вперше надійшла до редакції 23.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.98: 578.828.6]-078: 614.253

DOI: <https://zenodo.org/records/20358556>

## СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ПІДХОДІВ У ВПРОВАДЖЕННІ ТЕСТУВАНЬ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ ЗА ІНІЦІАТИВИ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

**Семененко І.В., Талалаєв К.О.**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

## SYSTEMATIZATION OF APPROACHES TO THE IMPLEMENTATION OF PROVIDER-INITIATED HIV TESTING

**Semenenko I.V., Talalaiev K.O.**

*Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

### Authors Information

Семененко І.В. (Semenenko I.V.) <https://orcid.org/0009-0003-1491-1454>

Талалаєв К.О. (Talalaiev K.O.) <https://orcid.org/0000-0003-2582-579X>

### Summary / Резюме

The article systematically reviews contemporary perspectives on indications for HIV testing, emphasizing the cost-effectiveness of such strategies even in subgroups with variable HIV prevalence. The authors substantiate that utilizing HIV indicator diagnoses serves as an effective tool to enhance detection rates, especially among individuals presenting with immunodeficiency or chronic infectious and non-infectious conditions.

**Key words:** *Human immunodeficiency virus, HIV testing at the initiative of a healthcare professional, prevention, treatment, quality of life.*

В роботі авторами було систематизовано та узагальнено сучасні погляди на показання до тестування на ВІЛ-інфекцію та вказано на рентабельність підходу за ймовірної поширеності ВІЛ-інфекції у цільових підгрупах при певних станах. Обґрунтовано, що ВІЛ-індикаторні діагнози є інструментом, застосування якого підвищує виявлення серед осіб, які мають імунодефіцит та неспецифічні хронічні інфекційні або неінфекційні стани.

**Ключові слова:** *вірус імунодефіциту людини, тестування на ВІЛ-інфекцію за ініціативи медичного працівника, профілактика, лікування, якість життя.*

### Актуальність

Поширеність вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) залишається однією з найактуальніших проблем системи охорони здоров'я на глобальному, європейському й національному рівнях. В умовах бойових дій, переміщення населення та обмеження ресурсів ефективно виявлення людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) відіграє ключову роль у забезпеченні безперервного надання

медичних послуг, в тому числі профілактичного, діагностичного і лікувального спрямування.

На кінець 2023 року ВІЛ-інфекція продовжувала мати значний вплив на здоров'я населення в Європейському регіоні ВООЗ: захворюваність залишалася високою, особливо у східній частині регіону. У 2023 році було зареєстровано 112883 но-

вих випадків ВІЛ у 47 із 53 країн Європейського регіону, зокрема 24731 (22 %) випадків у країнах Європейського Союзу та Європейської Економічної зони (ЄС/ЄЕЗ) та 88152 (78 %) в решті країн Європейського регіону. Це відповідає загальному рівню захворюваності в Європейському регіоні 12,7 на 100 тис. населення, що на 2,4 % більше, ніж в 2022 році, та менше доковідного рівня 2019 року (15,8), однак вказує на збереження стабільної епідемії та часткове відновлення обсягів тестування після пандемії COVID-19. У країнах Східної Європи та Центральної Азії, до яких входить Україна, лише близько 60 % людей, що живуть з ВІЛ, знають про свій статус, порівняно з 92 % у країнах ЄС/ЄЕЗ, що свідчить про недостатність діагностичних зусиль та необхідність інтенсифікації тестування. Рівень діагностування СНІДу в Європейському регіоні знизився на 36,4 % в 2023 році у порівнянні з даними 2014 року, таким чином загальний рівень поширеності СНІД склав 0,7 на 100 тис. населення у порівнянні з 1,1 на 100 тис. в 2014 році. Слід зазначити, що рівень поширеності СНІД значно різнився між країнами від 0,1 в Туреччині та Ізраїлі до найвищого показника 9,1 на 100 тис. населення, зафіксованого в Україні. В 2023 році в Європейському регіоні загальна кількість випадків смерті, пов'язаної зі СНІД, склала 2775 випадків, серед них 53 % (1475) припадає на Україну. Проблема пізнього виявлення ВІЛ-інфекції належить до ключових бар'єрів на шляху до елімінації епідемії ВІЛ як в Європейському регіоні в цілому, так і в Україні. У Європейському регіоні в 2023 році більше половини випадків ВІЛ, переважно були виявлені серед мігрантів, які пізно звертаються за медичною допомогою та мали рівень СД4-клітин < 350 клітин/мм<sup>3</sup>, включаючи майже третину випадків з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (рівень СД4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>) на момент діагностики [1].

Станом на 01.07.2025 року за перше півріччя 2025 року в Україні було зареєстровано 474 смерті зумовлених СНІД, і показник смерті склав 1,1 на 100000 насе-

лення, що на 22 % менше показника за аналогічний період 2024 року (1,5 на 100 тис. населення; понад 52 % нових випадків виявляються на пізніх стадіях, що істотно ускладнює досягнення цілей стратегії подолання епідемії до 2030 року) [2].

Пізнє встановлення діагнозу ВІЛ-інфікування пов'язане із вищою смертністю, зниженням ефективності антиретровірусної терапії (АРТ), підвищенням ризику передачі ВІЛ-інфекції та зростанням медичних витрат.

Як у світі, Європейському регіоні, так і в Україні тестування на ВІЛ-інфекцію за ініціативи медичного працівника (ТВІМП) є основним, найбільш системним напрямком виявлення та подальшого супроводу пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у структурі закладів охорони здоров'я (ЗОЗ). Перевага цього підходу полягає у можливості пропонувати тестування пацієнтам із неспецифічними клінічними станами, індикаторними захворюваннями або несприятливими соціальними й поведінковими чинниками, яким раніше тестування не пропонувалося. За даними Центру громадського здоров'я (ЦГЗ) МОЗ України, значна частина випадків "втрачених можливостей" діагностики припадає на пацієнтів із симптомами або супутніми станами, що не класифікуються як ключові групи (наприклад, люди віком 35-55 років, жінки, які діагностуються під час вагітності, особи з туберкульозом, гепатитами, інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [3]. Це вказує на потребу клінічного мислення при наданні медичної допомоги та впровадження алгоритмів тестування у ширших контингентах пацієнтів стаціонарних та амбулаторних відділень.

Станом на 01.08.2025 року кількість осіб в Україні, які знають про свій ВІЛ-статус та перебувають на обліку, скоротилась на 3790 осіб у порівнянні з даними на кінець 2024 року, і становить 133990 пацієнтів [4].

Показання до тестування мають бути рутинно застосовані до пацієнтів з ВІЛ-індикаторними діагнозами без огляду на їх

належність до ключових груп. Міжнародні дослідження та клінічні протоколи вказують на рентабельність такого підходу вже при ймовірній поширеності ВІЛ-інфекції у цільових підгрупах при певних станах > 0,1 % [6,7].

Мета роботи — підвищити ефективність тестування за ініціативи медичних працівників та швидкого початку АРТ у осіб із вперше виявленою ВІЛ-інфекцією. Зробити аналіз алгоритму виявлення ВІЛ-інфекції серед групи пацієнтів з індикаторними та іншими станами, визначити причини які сприяють та перешкоджають у тестуванні в амбулаторних та стаціонарних відділеннях закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) Україні, надати пропозиції до комплексу заходів для підвищення ефективності тестування за ініціативи медичних працівників та швидкого початку АРТ у осіб із вперше виявленою інфекцією.

**Об'єкт дослідження.** Процес виявлення ВІЛ-інфекції серед пацієнтів закладів охорони здоров'я України.

Предмет дослідження. Тестування на ВІЛ-інфекцію за ініціативи медичного працівника та можливі впливи на охоплення тестуванням на ВІЛ-інфекцію в закладах охорони здоров'я.

**Методи дослідження.** Авторами було застосовано методи системного підходу і системного аналізу, бібліосемантичний, медико-статистичний, ретроспективний аналіз, епідеміологічний, концептуального моделювання.

### Обговорення

Стандарти та настанови МОЗ України, а також рекомендації ВООЗ та інші, визначають чіткий перелік ВІЛ-індикаторних станів — це клінічні ситуації, у яких навіть при відсутності явних даних про ризиковану поведінку тестування на ВІЛ є обов'язковим і дає високі показники виявлення нових випадків. До таких індикаторних станів належать: туберкульоз, ІПСШ, гепатити В і С, рак шийки матки, пневмоцистна пневмонія, кандидоз, злоякісні новоутворення (саркома Капоші, неходжкінські лімфоми), енцефалопатії, син-

дром виснаження тощо.

Наразі складно оцінити, яка кількість пацієнтів мала ВІЛ-індикаторні стани під час отримання медичної допомоги та з них яка частка отримала тестування на ВІЛ-інфекцію, яка поширеність ВІЛ-інфекції серед пацієнтів з певними захворюваннями, на скільки відповідає показанням для обстеження на ВІЛ-інфекцію перед хірургічними втручаннями. Зважаючи на рекомендації ВООЗ та міжнародний досвід щодо максимально широкого охоплення ТВІМП серед пацієнтів з індикаторними станами, стандартизація цієї практики, систематичне впровадження алгоритмів, підвищення кваліфікації медичного персоналу залишається серед нагальних викликів перед медичною сферою України.

Моніторинг епідемії ВІЛ-інфекції в Україні організовано на засадах комплексної інтегрованої системи обліку та звітності, яка поєднує кілька рівнів: демографічний, медичний, лабораторний, поведінковий, клінічний [8, 9].

Накази МОЗ від 05.03.2013 року №180 та від 05.04.2019 року №794 затверджують форми реєстрації взяття крові та результатів досліджень з виявлення серологічних маркерів ВІЛ-інфекції як за допомогою швидких діагностичних, тестів так і інструментальних досліджень, та регулюють облік тестування випадків ВІЛ-інфекції/СНІДу, включаючи дані з усіх ЗОЗ та лабораторій. Відповідно до інструкції до наказу від 05.04.2019 року №794, всі заклади, які надають послуги з тестування на ВІЛ-інфекцію державної і приватної форм власності, фізичні особи-підприємці та громадські формування мають вести облік проведених обстежень та подавати інформацію про обстеження до відповідних регіональних установ у визначенні терміни. Слід зазначити, що за чинними наказами передбачається облік тестування осіб, які мали епідеміологічні, поведінкові, клінічні покази, крім того передбачається облік тестувань серед ув'язнених, вагітних жінок, (статевих партнерів вагітних — розглядається), дітей народжених жінками з ВІЛ-інфекцією, серед донорів, обстежень при

аваріях на робочому місці, та осіб, які пройшли обстеження за власною ініціативою. Діючі форми не передбачають облік ВІЛ-індикаторних станів та охоплення тестуванням пацієнтів з такими станами [9].

Варто зазначити, що війна, велика кількість внутрішньо переміщених осіб, руйнування інфраструктури та нестача кадрів призводять до значної фрагментації даних, особливо у регіонах, що постраждали від бойових дій, та серед осіб, які переїжджають з однієї області в іншу, тому пошук альтернативних автоматизованих форм обліку може сприяти підвищенню ефективності моніторингу ТВІМП.

З огляду на те, що основною стратегією у пошуку нових випадків ВІЛ-інфекції є орієнтація на належність людей до певної групи ризику, що є цілком обґрунтованим на підставі епідеміологічних даних, та приймаючи до уваги факт, що встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції відбувається переважно в ЗОЗ, це передбачає, що медичні працівники, переважно лікарі, мають проводити оцінку належності пацієнтів до певної групи ризику інфікування. Під час надання допомоги пацієнтам як на амбулаторному етапі, так і в лікарнях, медичні працівники в своїй більшості або уникають, або не володіють потрібними знаннями або навичками, або не мають часу обговорювати питання інтимного характеру, сексуального здоров'я, або досвіду вживання психоактивних речовин. В багатьох випадках на практиці медичні працівники суб'єктивно оцінюють потребу до тестування на ВІЛ-інфекцію. Такі обставини значно ускладнюють можливості впровадження підходів до збільшення охоплення тестуванням і є притаманними як в багатьох країнах світу, так і в Україні. Можливо, що запровадження тестування за ознаками певних станів може усунути деякі перешкоди з боку медичних працівників щодо пропозиції тестування [6].

Крім того, стигматизація і дискримінація, що проявляються на рівні суспільства, пацієнтів, медичних працівників (особливо поза ВІЛ-спеціалізованими закладами), залишаються однією з найбіль-

ших перешкод до вчасного тестування, постановки діагнозу та утримання у лікуванні. Згідно з дослідженням "Індекс стигми ЛЖВ", проведеним у 2020 році, 17-19 % ЛЖВ стикалися із проявами стигматизації та дискримінації в сфері медицини, причому рівень досвіду стигми є вищим серед ключових груп населення (до 26 % серед секс-працівників). У той самий час, хоча спостерігається динаміка до зменшення рівня несанкціонованого розкриття статусу медичними працівниками (з 30 % у 2010 до 6 % у 2020), проблематика стигми залишається актуальною як мотиваційний і поведінковий бар'єр для тестування. Опитування демонструють, що 42 % ЛЖВ прийшли на тестування на підставі поради медичного працівника, 28 % — через підозру про ризик, лише 8-9 % — у зв'язку із погіршенням стану здоров'я або проявами ВІЛ-асоційованої симптоматики. Водночас ЛЖВ зі стажем понад 10 років частіше повідомляють про досвід стигми та дискримінації [10].

У контексті сучасної України, з урахуванням вимушеної міграції населення, воєнного стану та руйнування мереж підтримки, питання соціальної інтеграції та доступу до комплексної медико-соціальної підтримки набуває ще більшої актуальності, тому для подолання бар'єрів до надання послуг з тестування на ВІЛ-інфекцію, які пов'язані зі стигмою зі сторони медичних працівників підтримка лікарів у вигляді нагадування про ВІЛ-індикаторні стани стане каталізатором змін у розумінні важливості проблеми епідемії ВІЛ-інфекції, зміни ставлення до тестування, як до рутинної процедури, подолання стигми до ЛЖВ з боку медичних працівників так і з боку суспільства.

В умовах збереження високої частки пізнього виявлення ВІЛ-інфекції в Україні, особливо серед пацієнтів, які не належать до ключових груп, критично важливим є впровадження системного підходу до тестування на ВІЛ-інфекцію за клінічними показаннями. Одним із таких підходів є тестування на ВІЛ-інфекцію при наявності індикаторних станів — клінічних синдромів

або діагнозів, що асоціюються з імунодефіцитом або підвищеним ризиком ВІЛ-інфекції.

Європейські дослідження HIDES I та HIDES II підтверджують ефективність тестування при індикаторних станах навіть при ймовірній поширеності ВІЛ > 0,1 %. У країнах ЄС/ЄЕЗ такі стани рутинно включаються до показань для тестування, тоді як в Україні вони залишаються поза увагою клінічних алгоритмів [6,7].

Для прикладу в країнах ЄС/ЄЕЗ стандарти лікування туберкульозу, гепатиту В та С, герпесу зостер, себорейного дерматиту, тромбоцитопенії, мононуклеозоподібного синдрому, рекомендують тестування на ВІЛ у пацієнтів з такими станами, водночас в протоколах спеціалізованої допомоги в Україні такі рекомендації включені до лікування туберкульозу, гепатитів В та С, але відсутні при інших станах. Незважаючи на наявність окремих нормативних актів МОЗ України (зокрема накази МОЗ від 05.03.2013 року №180 та від 05.04.2019 року №794), більшість стандартів лікування спеціалізованої медичної допомоги не містять чітких рекомендацій щодо тестування пацієнтів із такими станами як герпес зостер, себорейний дерматит, тромбоцитопенія, мононуклеозоподібні синдроми тощо. Це призводить до втрати можливостей ранньої діагностики, особливо у відділеннях дерматології, неврології, гематології та інших.

Відсутність доказової бази поширеності ВІЛ-інфекції при цих та інших індикаторних станах в Україні може бути причиною, чому рекомендації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію не включені до стандартів лікування спеціалізованої допомоги при цих та інших індикаторних станах.

Впровадження тестування на ВІЛ-інфекцію за клінічними показаннями у спеціалізованих відділеннях дозволить збільшити охоплення тестуванням серед пацієнтів із неспецифічними станами, знизити рівень пізньої діагностики та смертності, підвищити ефективність антиретровірусної терапії, наблизити Україну до

цілей елімінації ВІЛ-інфекції до 2030 року.

Надійна та масова діагностика на ранніх етапах — ключовий елемент стримування епідемії ВІЛ-інфекції, організації профілактики, скорочення смертності й досягнення 95-95-95 цілей Fast Track до 2030 року — стратегічної мети боротьби зі СНІДом, яка передбачає, що до 2030 року 95 % людей з ВІЛ-інфекцією знатимуть свій статус, 95 % тих, хто знає, отримуватимуть АРТ, а 95 % тих, хто на терапії, матимуть невизначений рівень вірусу в крові. У цьому контексті пріоритетність має забезпечення доступу до швидкого тестування на ВІЛ у закладах усіх рівнів медичної допомоги, а також формування чіткого зв'язку між реальною потребою і фактичним забезпеченням ЗОЗ реагентами, тест-системами й іншими ресурсами. Тестування на ВІЛ-інфекцію в усіх областях України залишається безоплатним, але забезпеченість швидкими тестами, ефективність логістики, співвідношення потреби/фактичного тестування відчутно різниться. Найвищі показники використання швидких діагностичних тестів на ВІЛ-інфекцію (ШДТ) на сході України, а найнижчі — на заході [11].

Забезпечення системи тестування фінансується за змішаною моделлю: державний бюджет (закупівлі ЗОЗ, МОЗ, фінансування обласних департаментів), донорська допомога (PEPFAR, USAID, Глобальний фонд). В умовах обмеження фінансування під час воєнного стану в країні стале забезпечення виробами для діагностики є суттєвим викликом для системи охорони здоров'я і потребує наукового обґрунтування на засадах доказів для прогнозування обсягів тестування, економічної рентабельності і водночас охоплення послугами на тестування усіх, хто цього потребує.

Система визначення потреби в швидких тестах базується на підходах Дорожньої карти щодо тестування на ВІЛ за ініціативи медичного працівника та обліку пацієнтів з індикаторними станами [13], що підлягають обов'язковому тестуванню відповідно до Наказу МОЗ від 03.06.2025

року №916 [5] та від 19.03.2018 року №504 [14]. За цими документами, усі пацієнти незалежно від форми власності ЗОЗ мають право на безоплатне тестування, а лікарі — зобов'язані пропонувати тест за наявності клінічних або поведінкових ризиків, індикаторних станів, а також усім ключовим групам та вагітним жінкам. Відповідно до Наказу МОЗ №504, усі звернення осіб з індикаторними станами, вагітних, донорів, пацієнтів із ризиковою поведінкою, а також усі ключові групи повинні розглядатися як такі, що мають пройти скринінг на ВІЛ-інфекцію [14]. Потреба закладів вторинного рівня в наборах для тестування на ВІЛ-інфекцію генерується за рахунок кількості пацієнтів з інфекціями, що передаються статевим шляхом, хворих на вірусні гепатити, туберкульоз, осіб із ризиковою поведінкою, пацієнтів із підозрою на ВІЛ-інфекцію, екстрених випадків (наприклад, профілактика після професійних або сексуальних контактів).

Охоплення тестуванням на ВІЛ в ЗОЗ щорічно зростає, але попри загальне збільшення тестування, різниця між потребою (якщо брати за ідеальний орієнтир скринінг усіх представників індикаторних груп та ризикованих контактів із використанням актуальних клінічних протоколів) та фактичним охопленням не оцінювалась.

Наказ МОЗ «Про затвердження Методики розрахунку потреби у швидких (експрес) тестах для діагностики ВІЛ-інфекції» №1091 від 12.11.2024 регламентує обов'язковість розрахунку потреби ЗОЗ у кількості наборів для тестування на ВІЛ-інфекцію, з урахуванням характеру контингенту пацієнтів, показників епідеміології, рівня охоплення скринінгом, витрачання тестів [12]. Методика враховує необхідність інтеграції даних про індикаторні стани та контроль за обґрунтованістю закупівель, що унормовує тактику визначення реальної потреби у тест-системах для закладів охорони здоров'я. Очікується, що впровадження Методики запобігатиме дефіциту тестів у ЗОЗ, особливо при плануванні пакетів гарантованих послуг від Національної служби здоров'я України

Наразі не проводилась оцінка впровадження Методики розрахунку потреби у швидких тестах, тому складно встановити, як вона впливає на охоплення тестуванням в ЗОЗ. Слід зазначити, що Методика потребує ретроспективної оцінки кількості пацієнтів с індикаторними станами, для проведення якої потрібні час та людські ресурси. В умовах воєнного стану дефіцит кадрів і, як його наслідок, перевантаження лікарів є поширеною проблемою, в зв'язку з цим імплементація впровадження Методики може бути ускладнена. Водночас відсутня система, яка би допомагала лікарям орієнтуватися в поточних процесах безпосереднього надання медичної допомоги, шляхом нагадування про необхідність проведення тестування.

Досягнення стійкого контролю епідемії ВІЛ-інфекції та покращення якості життя ЛЖВ неможливе без чіткого розуміння поширеності вірусу серед різних клінічних груп, інтеграції послуг з тестування на ВІЛ-інфекцію за ініціативи медичного працівника в усі ланки медичної допомоги, зниження рівня стигми, впровадження вітчизняних і міжнародних стандартів, підвищення забезпеченості якісними тестами та досконалого моніторингу [15]. Залишається необхідність у поглибленому дослідженні поширеності ВІЛ-інфекції серед амбулаторних і стаціонарних контингентів, оцінці ефективності діючих алгоритмів тестування, впровадження системи нагадування для лікарів первинної медичної допомоги, аналізі бар'єрів до послуг із боку ЛЖВ, медичних працівників і суспільства, а також у вивченні впливу воєнного стану на доступність і якість ВІЛ-сервісів.

### Висновки

Незважаючи на тренди зниження абсолютної кількості нових випадків, зареєстрованих вперше з 2020 року, та обумовлених ймовірним впливом пандемії COVID-19, повномасштабні військові дії та пов'язані з ними наслідки (зокрема обмеження доступу до медичних послуг, міграція населення, скорочення кількості медичних закладів, скорочення медичного персоналу та бюджетних видатків тощо), питання

щодо прихованої складової епідемії, а також низька обізнаність населення залишаються важливими.

В Україні, яка посідає одне з перших місць у Європейському регіоні за рівнем поширеності ВІЛ-інфекції та смертності від СНІДу, зберігається проблема пізнього виявлення інфекції, особливо серед пацієнтів поза ключовими групами. Значна частка нових випадків діагностується на пізніх стадіях, що підвищує ризик передачі вірусу, смертність та витрати на лікування. Попри наявність нормативної бази та безоплатність тестування, охоплення скринінгом за клінічними показаннями залишається недостатнім, а відсутність системного моніторингу тестування при ВІЛ-індикаторних станах створює прогалини у виявленні.

Міжнародний досвід і дослідження HIDES доводять ефективність рутинного тестування пацієнтів з індикаторними станами навіть при низькій поширеності ВІЛ-інфекції, однак в Україні цей підхід недостатньо інтегрований у клінічні алгоритми. Бар'єрами залишаються стигма, брак часу та навичок у медичних працівників для обговорення чутливих тем, а також нерівномірна забезпеченість швидкими тестами. Запровадження автоматизованих інструментів нагадування про індикаторні стани, оновлення протоколів та підвищення кваліфікації лікарів здатні зменшити ці перешкоди. Стійкий контроль епідемії ВІЛ-інфекції неможливий без інтеграції тестування за ініціативи медичного працівника в усі рівні медичної допомоги. Це дозволить підвищити охоплення діагностикою, зменшити пізнє виявлення та смертність, оптимізувати використання ресурсів і наблизити Україну до досягнення цілей 95-95-95 та елімінації ВІЛ-інфекції до 2030 року.

### Рекомендації

З огляду на масштабність епідемії ВІЛ-інфекції в Україні й Європі, наявність проблеми пізньої діагностики, недостатнє охоплення тестуванням осіб з клінічними станами, що потенційно асоціюються із

ВІЛ-інфекцією, подальша розробка та практичне впровадження результатів в практичну охорону здоров'я стосовно оптимізації системи тестування на ВІЛ-інфекцію при індикаторних захворюваннях мають продовжуватися серед інших пріоритетів держави.

Для подолання проблеми оцінки кількості пацієнтів з індикаторними станами необхідно автоматизувати процеси і створити умови для допомоги медичним працівникам в нагадуванні про індикаторні стани у пацієнтів під час надання їм медичної допомоги.

### Література

1. HIV/AIDS surveillance in Europe 2024, 2023 data. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV\\_Surveillance\\_Report\\_2024.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV_Surveillance_Report_2024.pdf)
2. Моніторинг ВІЛ-інфекції в Україні, Центр громадського здоров'я МОЗ України, [https://npsi.phc.org.ua/HIV\\_Monitoring?indicator=123&region=9&tab=infographics](https://npsi.phc.org.ua/HIV_Monitoring?indicator=123&region=9&tab=infographics)
3. Статистика з ВІЛ/СНІД, Центр громадського здоров'я МОЗ України, <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
4. Стандарт медичної допомоги ВІЛ-інфекція, 2025. Наказ МОЗ України 03.06.2025 № 916. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/06/dn\\_916\\_03062025\\_smd.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/06/dn_916_03062025_smd.pdf)
5. Оперативна інформація про офіційно зареєстровані випадки ВІЛ-інфекції, СНІДу та смертей, зумовлених СНІДом, за липень 2025 року, <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu/statistichni-dovidki-pro-vilsnid>
6. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, Rayment M, Mocroft A, Esser S, Leon A, Begovac J, Brinkman K, Zangerle R, Grzeszczuk A, Vassilenko A, Hadziosmanovic V, Krasnov M, Sunnerborg A, Clumeck N, Gatell J, Gazzard B, Monforte Ad, Rockstroh J, Lundgren JD. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). *PLoS One*. 2013; 8 (1): e52845. doi: 10.1371/journal.pone.0052845. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23341910; PMCID: PMC3546115.
7. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, Kutsyna G, Hadziosmanovic V, Vassilenko A, et al. (2019) Improving the evidence for indicator condition-guided HIV testing in Europe: Results from the HIDES II Study — 2012 — 2015 *PLoS One*. 2019 Aug 13; 14 (8): e0220108. doi: 10.1371/journal.pone.0220108. PMID: 31408476;

- PMCID: PMC6692030
8. Про затвердження форм первинної облікової документації і звітності з питань моніторингу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції та інструкцій щодо їх заповнення, Наказ МОЗ України, № 180 від 05.03.2013 {із змінами, внесеними згідно з Наказами № 816 від 03.12.2015, № 2019 від 23.09.2021}, <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0495-13#Text>
  9. Про удосконалення системи управління якістю лабораторних досліджень у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, Наказ № 794 МОЗ України, від 05.04.2019, <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0698-19#Text>
  10. Демченко І., Скокова Л., Булига Н., «Соціо-консалтинг» БО «Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ/СНІД»: Індекс стигми людей, які живуть з ВІЛ 2.0, [https://www.stigmaindex.org/wp-content/uploads/2021/02/Ukraine-SI-2.0-Report-2020\\_Ukrainian.pdf](https://www.stigmaindex.org/wp-content/uploads/2021/02/Ukraine-SI-2.0-Report-2020_Ukrainian.pdf)
  11. Інформаційних бюлетень «ВІЛ-інфекція в Україні» №55, 2024, Центр громадського здоров'я МОЗ України, <https://drive.google.com/file/d/1GwPqqA0vTasGAWQRzDIJ5uaxBvx5Qmw2/view>
  12. Наказ МОЗ України від 13.11.2024 р. № 1901 «Про затвердження Методики розрахунку потреби у швидких (експрес) тестах для діагностики ВІЛ-інфекції», <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1812-24#Text>
  13. Дорожня карта щодо надання послуг з тестування на ВІЛ за різними модальностями та підходами серед ключових груп щодо інфікування ВІЛ 2023–2026 (з щорічним переглядом), 2023 [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Dorozhnja\\_karta\\_shchodo\\_nadannja\\_poslugh\\_z\\_testuvannja\\_na\\_VIL\\_za\\_riznymy\\_modalnostjamy\\_ta\\_pidkhodamy\\_sered\\_klju\\_chovykh\\_hrup\\_shchodo\\_infikuvannja\\_VIL\\_2023-2026.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Dorozhnja_karta_shchodo_nadannja_poslugh_z_testuvannja_na_VIL_za_riznymy_modalnostjamy_ta_pidkhodamy_sered_klju_chovykh_hrup_shchodo_infikuvannja_VIL_2023-2026.pdf)
  14. Наказ МОЗ України Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги № 504 від 19.03.2018 <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18#Text>
  15. К.О. Талалаєв, Т.В. Федоренко. Перспективи застосування моделі інтегрованої допомоги в сфері епідемічного благополуччя населення // Norwegian journal of development of the International Science, — 2024. №126. P. 51-54. DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.10655339>.
- References**
1. HIV/AIDS surveillance in Europe 2024, 2023 data [https://www.ecdc.europa.eu/tes/default/files/documents/HIV\\_Surveillance\\_Report\\_2024.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/tes/default/files/documents/HIV_Surveillance_Report_2024.pdf)
  2. Monitoring of HIV infection in Ukraine, Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine, [https://npsi.phc.org.ua/V\\_Monitoring?indicator=123&region=9&tab=infographics](https://npsi.phc.org.ua/V_Monitoring?indicator=123&region=9&tab=infographics)
  3. Statistics on HIV/AIDS, Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine, <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
  4. Standard of medical care for HIV infection, 2025. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 03.06.2025 No.16. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/06/dn\\_916\\_03062025\\_smd.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/06/dn_916_03062025_smd.pdf)
  5. Operational information on officially registered cases HIV infection, AIDS and AIDS-related deaths, July 2025, <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/atistika-z-vilsnidu/statistichni-dovidki-pro-vilsnid>
  6. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, Rayment M, Mocroft A, Esser S, Leon A, Begovac J, Brinkman K, Zangerle R, Grzeszczuk A, Vassilenko A, Hadziosmanovic V, Krasnov M, Sunnerborg A, Clumeck N, Gatell J, Gazzard B, Monforte Ad, Rockstroh J, Lundgren JD. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). PLoS One. 2013; 8 (1): e52845. doi: 10.1371/urnal.pone.0052845. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23341910; PMCID: PMC3546115.
  7. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, Kutsyna G, Hadziosmanovic V, Vassilenko A, et al. (2019) Improving the evidence for indicator condition-guided HIV testing in Europe: Results from the HIDES II Study — 2012 — 2015 PLoS One. 2019 Aug 13; 14 (8): e0220108. doi: 10.1371/journal.pone.0220108. PMID: 31408476; PMCID: PMC6692030
  8. On approval of forms of primary accounting documentation and reporting on issues of monitoring the epidemic situation of HIV infection and instructions for their completion, Order of the Ministry of Health of Ukraine, No. 180 dated 05.03.2013 {As amended by Orders No. 816 dated 03.12.2015, No. 2019 dated 23.09.2021}, <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0495-13#Text>
  9. On improving the quality management system of laboratory tests in the field of combating HIV infection/AIDS, Order No. 794 of the Ministry of Health of Ukraine, dated 05.04.2019, <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0698-19#Text>
  10. Demchenko I., Skokova L., Bulyga N., "Socioconsulting" of the All-Ukrainian Network of People Living with HIV/AIDS: Stigma Index of People Living with HIV 2.0, [https://www.stigmaindex.org/wp-content/uploads/2021/02/Ukraine-SI-2.0-Report-2020\\_Ukrainian.pdf](https://www.stigmaindex.org/wp-content/uploads/2021/02/Ukraine-SI-2.0-Report-2020_Ukrainian.pdf)

11. Information bulletin "HIV infection in Ukraine" No. 55, 2024, Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine, <https://drive.google.com/file/d/GwPqqA0vTacGAWQRzDIJ5uaxBvx5Qmw2/view>
  12. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 11/13/2024 No. 1901 "On approval of the Methodology for calculating the need for rapid (express) tests for diagnosing HIV infection", <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1812-24#Text>
  13. Roadmap for the provision of HIV testing services by different modalities and approaches among key groups for HIV infection 2023–2026 (with annual review), 2023 [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/orozhnja\\_karta\\_shchodo\\_nadannja\\_poslugh\\_z\\_testuvannja\\_na\\_VIL\\_za\\_riznymy\\_moda\\_ljnostjamy\\_ta\\_pidkhodamy\\_sered\\_kljuchovykh\\_hrup\\_shchodo\\_nfikuvannja\\_VIL\\_2023-2026.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/orozhnja_karta_shchodo_nadannja_poslugh_z_testuvannja_na_VIL_za_riznymy_moda_ljnostjamy_ta_pidkhodamy_sered_kljuchovykh_hrup_shchodo_nfikuvannja_VIL_2023-2026.pdf)
  14. Order of the Ministry of Health of Ukraine On approval of the Procedure for the provision of primary medical care No. 504 dated 19.03.2018 <https://akon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18#Text>
  15. K.O. Talalayev, T.V. Fedorenko. Prospects for the application of the integrated assistance model in the sphere of epidemic well-being of the population // Norwegian journal of development of the International Science, — 2024. ?126. P. 1-54. DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.10655339>.
- Вперше надійшла до редакції 21.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616-009.17: 616-092.11

<https://zenodo.org/records/20358564>

## ХРОНІЧНА ВТОМА ТА АЛОСТАТИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ: БІОПСИХОСОЦІАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ ДОПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ

<sup>1</sup>Кучеренко М.П., <sup>1</sup>Кукушкин В.Н., <sup>2</sup>Бобро О.В.

<sup>1</sup>Міжнародний університет, Одеса, Україна

<sup>2</sup>Державний заклад «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського», м. Одеса, Україна

## CHRONIC FATIGUE AND ALLOSTATIC LOAD: A BIO-PSYCHO-SOCIAL PATHWAY TO PRE-PATHOLOGICAL STATES

<sup>1</sup>Kucherenko M.P., <sup>1</sup>Kukushkin V.N., <sup>2</sup>Bobro E.V.

<sup>1</sup>International University of Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky", Odessa, Ukraine

### Authors Information

Кучеренко М.П. (Kucherenko M.P.): <https://orcid.org/0000-0002-2501-9360>

Кукушкин В.Н. (Kukushkin V.N.) <https://orcid.org/0000-0001-6844-1505>

<sup>2</sup>Бобро О.В. (Bobro E.V.): <https://orcid.org/0000-0001-8255-5541>

### Summary/Резюме

In the morbidity structure of developed countries, there is a steady increase in the proportion of "lifestyle diseases," among which chronic fatigue occupies a special place. The prevalence of fatigue complaints in the population reaches 20–30 %, yet only a small proportion of cases meet the strict diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome. The remaining cases form a so-called "gray zone"—conditions that reduce quality of life but lack clear nosological verification. The most productive theoretical framework for analyzing these conditions is the concept of allostasis, in which allostatic load is viewed as the cumulative "price" of adaptation to chronic stressors; within the biopsychosocial paradigm,

---

chronic fatigue emerges as an emergent property of the “organism–person–environment” system.

The aim of this study is to provide a theoretical rationale and systematization of the biopsychosocial mechanism underlying the formation of pre-pathological conditions manifesting as chronic fatigue, from the perspective of the allostatic load concept. The study is a theoretical and analytical work employing methods of systemic and structural functional analysis.

The results indicate that chronic fatigue reflects a mismatch between the body’s adaptive capacity and environmental demands, serving as an early predictor of functional reserve depletion. The key role of neuroendocrine dysregulation and chronic systemic inflammation as biological substrates of this phenomenon is confirmed. In 82 % of cohort studies, the cumulative allostatic load index (ALI) was an independent predictor of the transition from a pre pathological state to manifest pathology. Ranking of determinant factors revealed the leading role of psychological, biological, and social levels. Three stable symptom complexes associated with high allostatic load were identified: neurocognitive, affective, and metabolic.

The practical significance of the study lies in substantiating the shift from a nosocentric paradigm to the dynamic assessment of allostatic load as a continuous measure, which enables the implementation of personalized preventive strategies at the stage of maximum intervention effectiveness. The presented integrative model provides a theoretical foundation for the transition from reactive to predictive preventive medicine.

**Key words:** *chronic fatigue, allostatic load, biopsychosocial paradigm, pre-pathological conditions, neuroendocrine dysregulation, systemic inflammation.*

У структурі захворюваності розвинених країн спостерігається стійке зростання частки «хвороб способу життя», серед яких особливе місце посідає хронічна втома. Поширеність скарг на втому в популяції сягає 20–30 %, однак лише незначна частина звернень відповідає суворим діагностичним критеріям синдрому хронічної втоми. Решта випадків формує так звану «сіру зону» — стани, що знижують якість життя, але не мають чіткої нозологічної верифікації. Найпродуктивнішою теоретичною рамкою для аналізу цих станів виступає концепція алостази, в межах якої алостатичне навантаження розглядається як кумулятивна «ціна» адаптації до хронічних стресорів; у біопсихосоціальной парадигмі хронічна втома постає емерджентною властивістю системи «організм–особистість–середовище».

Мета цієї роботи — теоретичне обґрунтування та систематизація біопсихосоціального механізму формування допатологічних станів, що маніфестують хронічною втомою, з позицій концепції алостатичного навантаження. Дослідження виконано як теоретико-аналітична робота із застосуванням методів системного та структурно-функціонального аналізу.

Результати показують, що хронічна втома відображає розузгодження адаптаційних можливостей організму та вимог середовища, виступаючи раннім предиктором виснаження функціональних резервів. Підтверджено ключову роль нейроендокринної дисрегуляції та хронічного системного запалення як біологічних субстратів цього феномену. Кумулятивний індекс алостатичного навантаження (ALI) у 82 % когортних досліджень виступив незалежним предиктором переходу допатологічного стану в маніфестну патологію. Ранжування чинників детермінації уможливило встановлення провідної ролі психологічного, біологічного та соціального рівнів. Виокремлено три стійкі синдромокомплекси, пов’язані з високим алостатичним навантаженням: нейрокогнітивний, афективний та метаболічний.

Практичне значення роботи полягає в обґрунтуванні переходу від нозоцентричної парадигми до динамічної оцінки алоstaticного навантаження як континуального показника, що дає змогу реалізувати персоналізовані превентивні стратегії на етапі максимальної ефективності втручання. Представлена інтегративна модель створює теоретичний фундамент для переходу від реактивної до предиктивно-превентивної медицини.

**Ключові слова:** *хронічна втома, алоstaticне навантаження, біопсихосоціальна парадигма, передпатологічні стани, нейроендокринна дисрегуляція, системне запалення.*

### Вступ

Останніми десятиліттями у структурі захворюваності населення розвинених країн відбуваються фундаментальні зрушення, що характеризуються неухильним зростанням так званих «хвороб способу життя» та станів, які перебувають на межі між здоров'ям і хворобою. Серед цих феноменів особливе місце посідає хронічна втома — симптомокомплекс, який, виходячи за межі звичайного фізіологічного стомлення, перетворюється на стійкий патерн виснаження адаптаційних ресурсів організму. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність скарг на невпинну втому в популяції сягає 20–30 %, при цьому лише незначна частина цих випадків вкладається у суворі діагностичні критерії синдрому хронічної втоми (міалгічного енцефаломієліту). Решта становить гетерогенну групу допатологічних станів, які тривалий час залишаються поза межами офіційних нозологій, однак суттєво знижують якість життя, працездатність і створюють передумови для формування соматичної та психічної патології.

Парадокс сучасної клінічної медицини полягає в тому, що, володіючи потужним арсеналом діагностичних засобів для виявлення розгорнутих форм захворювань, система охорони здоров'я часто виявляється безсилою перед «сірою зоною» — станом, який пацієнт уже сприймає як хворобу, але який ще не має чіткої об'єктивної верифікації в межах нозоцентричного підходу. Хронічна втома в цьому контексті постає не просто як суб'єктивний симптом, а як інтегральний маркер

глибинної розузгодженості між вимогами середовища та адаптивними можливостями індивіда. Розуміння механізмів переходу фізіологічної стомлюваності в патологічний стан потребує виходу за межі вузько біомедичної моделі та звернення до концепцій, здатних об'єднати біологічні, психологічні та соціальні детермінанти здоров'я [1-5].

Однією з найпродуктивніших теоретичних моделей для вивчення подібних перехідних станів останніми роками стала концепція алостазу, запропонована П. Стерлінгом і Дж. Ейсером у 1988 році та розвинена в працях Б. МакЕвена. На відміну від традиційного поняття гомеостазу, яке передбачає підтримання фізіологічних параметрів у вузькому діапазоні, алостаз визначається як процес активної адаптації організму до мінливих умов внутрішнього та зовнішнього середовища шляхом динамічної регуляції медіаторних систем.

Алоstaticне навантаження є кількісною мірою «ціни» адаптації — кумулятивним зношенням, що накопичується в організмі внаслідок хронічного напруження регуляторних механізмів. Важливо підкреслити, що алоstaticне навантаження не є прямим наслідком впливу стресорів як таких. Його патогенетичне значення визначається трьома ключовими чинниками: частотою та тривалістю активації стрес-систем (симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі), нездатністю завершити стрес-реакцію (відсутністю нормальної сатурації після припинення дії стрессора) та неадекватною активацією цих систем у

відповідь на звичайні стимули. Хронічна втома, з цієї точки зору, може розглядатися як суб'єктивний корелят виснаження алоstaticких резервів — феномен, який на нейрофізіологічному рівні пов'язаний з дисрегуляцією кортикотропін-релізінг-гормону, порушенням взаємодії між гіпоталамусом, гіпофізом, наднирниками та імунною системою, а також зі змінами в метаболізмі нейротрансмітерів, передусім серотоніну, дофаміну та норадреналіну.

Застосування концепції алоstaticкого навантаження до аналізу хронічної втоми органічно вписується в біопсихосоціальну парадигму, запропоновану Дж. Енгелем. Ця парадигма стверджує, що здоров'я і хвороба є продуктом складної взаємодії біологічних (генетична схильність, нейроендокринні особливості, стан імунітету), психологічних (когнітивні стилі, емоційна регуляція, особистісні риси, суб'єктивне сприйняття стресу) та соціальних (соціоекономічний статус, соціальна підтримка, професійні навантаження, культурні норми) чинників [6-11].

У контексті формування допатологічних станів, пов'язаних з хронічною втомою, біопсихосоціальний підхід дає змогу подолати редукаціонізм, властивий як суто біологічним (пошук єдиного «біомаркера» втоми), так і суто психологічним (інтерпретація втоми виключно як прояву соматоформного розладу) моделям. Хронічна втома постає не як ізольований феномен, а як емерджентна властивість системи «організм — особистість — середовище», що виникає на певному етапі декомпенсації регуляторних механізмів.

Термін «допатологічні стани» (або «донозологічні») у вітчизняній медицині має давню традицію. Ці стани характеризуються напруженням адаптаційних систем, зниженням функціональних резервів і підвищенням ризику виникнення захворювання, але при цьому відсутністю розгорнутої клінічної симптоматики, що відповідає конкретній нозологічній формі. У сучасній науці інтерес до допатологічних станів відроджується в контексті пер-

соналізованої та превентивної медицини, де ключовим завданням стає виявлення предикторів захворювання на етапі, коли втручання може бути найбільш ефективним.

Хронічна втома, яка не досягає діагностичних критеріїв синдрому хронічної втоми, але стійко присутня в клінічній картині, є класичним прикладом такого допатологічного стану. Її підступність полягає в тому, що, будучи «субклінічною», вона не отримує адекватної терапевтичної корекції, тоді як саме на цьому етапі біопсихосоціальні втручання (когнітивно-поведінкова терапія, управління стресом, оптимізація режиму праці та відпочинку, вплив на соціальні детермінанти) могли б запобігти подальшому накопиченню алоstaticкого навантаження та переходу в розгорнуту патологію — чи то автоімунні захворювання, серцево-судинна патологія, депресивні розлади чи фіброміалгія.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених як біологічним механізмам стомлення, так і психосоціальним чинникам стресу, інтегративних праць, які розглядають хронічну втому в контексті алоstaticкого навантаження та біопсихосоціальної взаємодії саме на етапі допатологічних станів, поки що недостатньо. Більшість наявних досліджень або зосереджуються на сформованих нозологіях (синдром хронічної втоми, депресія), або вивчають окремі ланки патогенезу ізольовано. Крім того, залишається невирішеним питання про кількісні та якісні характеристики алоstaticкого навантаження, які дають змогу диференціювати фізіологічну стомлюваність, допатологічний стан і розгорнуту клінічну картину. Відсутні також чіткі критерії, що дозволяють на практиці оцінювати внесок біологічних, психологічних і соціальних факторів у формування хронічної втоми як предиктора наступних захворювань [12-15].

### Мета роботи

Загальна мета дослідження полягає в теоретичному обґрунтуванні та концеп-

туальній систематизації біопсихосоціального механізму формування допатологічних станів, які маніфестують хронічною втомою, з позицій інтегративної концепції алостатичного навантаження.

Відповідно до виявлених прогалин у сучасному науковому дискурсі — у роботі визначено такі конкретні завдання:

- Інтегрувати концепцію алостатичного навантаження у біопсихосоціальну модель здоров'я.
- Визначити нейроендокринні, імунні та метаболічні кореляти хронічної втоми, що виступають біологічним субстратом алостатичного навантаження, та кількісно оцінити силу їхнього зв'язку на основі узагальнених даних метааналізів.
- Систематизувати психологічні та соціальні чинники як модератори алостатичного навантаження, ранжуювавши їх за частотою асоціації з допатологічними станами.
- Виділити та описати основні синдромокомплекси, що формуються на тлі хронічного алостатичного навантаження та корелюють з вираженістю хронічної втоми, визначивши їхню коморбідність та прогностичне значення.
- Запропонувати теоретично обґрунтовані порогові критерії кумулятивного індексу алостатичного навантаження, що дозволяють диференціювати допатологічний стан від фізіологічної норми та прогнозувати ризик переходу в маніфестну патологію.
- Окреслити перспективи трансляції розробленої інтегративної моделі в клінічну практику.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Відповідно до поставлених завдань дослідження проведено:

- Аналіз феномену хронічної втоми як центрального симптому допатологічних станів із критичною оцінкою обмежень чинних нозоцентричних діагностичних критеріїв.

- Вивчені концепції алостатичного навантаження як інтегрального біологічного субстрату наслідків хронічного стресу з деталізацією ролі гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, симпато-адреналової системи, імунних та метаболічних механізмів.
- Сформульовані принципи біопсихосоціальної моделі, що інтегрує психологічні (когнітивні стилі, копінг-стратегії, особистісні особливості) та соціальні (соціальна підтримка, професійні навантаження, соціоекономічний статус) чинники в єдиний патогенетичний контур.
- Систематизація спектра допатологічних станів (метаболічних, кардіоваскулярних, імунних, нейрокогнітивних, афективних), що формуються на тлі зростаючого алостатичного навантаження.
- Обґрунтування перспективи трансляції теоретичної моделі в клінічну практику: розробка алгоритмів раннього виявлення осіб із високим рівнем алостатичного навантаження та превентивних стратегій, спрямованих на відновлення адаптаційного потенціалу.

Методологічну основу дослідження становили фундаментальні положення теорії алостази та алостатичного навантаження (P. Sterling, J. Eyer, B. McEwen), біопсихосоціальної моделі здоров'я та хвороби (G. Engel), а також концепція допатологічних станів [16–18].

Пошук наукових публікацій здійснювався в базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Google Scholar за період січень 2015 р. — грудень 2025 р. (10 років) із пріоритетним аналізом публікацій останніх п'яти років (2020–2025 рр.). Включено оригінальні дослідження (рандомізовані контрольовані дослідження, когортні дослідження, дослідження «випадок–контроль»), систематичні огляди, мета-аналізи та теоретичні роботи провідних фахівців у галузі стресу, адаптації та психосоматичної ме-

дицини, опубліковані в рецензованих журналах. Первинно опрацьовано 1350 джерел, для поглибленого аналізу відібрано 202 публікації, що відповідають критеріям релевантності, методологічної строгості та хронологічної актуальності.

Проведено:

- Порівняльний аналіз — для зіставлення теоретичних моделей (гомеостазу та аллостази), діагностичних підходів (нозоцентричного та біопсихосоціального), трактувань хронічної втоми.
- Методом системного підходу розглянуто хронічну втому та аллостатичне навантаження в системі «організм — особистість — середовище».
- Методом структурно-функціонального аналізу проведено декомпозицію біопсихосоціального механізму формування допатологічних станів на нейроендокринні, імунні, психологічні та соціальні компоненти.
- Проведено систематизацію та класифікацію — упорядкування факторів ризику, медіаторів і модераторів аллостатичного навантаження, виокремлення спектра допатологічних станів.
- За допомогою методу екстраполяції (прогностичний метод) — сформульовано перспективні напрями діагностики, профілактики та персоналізованих інтервенцій [19–22].

У ході пошуку та первинного опрацювання матеріалів, за результатами бібліометричного аналізу, було виявлено масив даних, підданий частотному та часовому аналізу (Табл. 1).

Результати тимчасового аналізу показали таке:

• Період 2015–2019 р.р.: 38 % від загального обсягу публікацій (513 із 1350). Виявлений стійкий інтерес до концепції аллостатичного навантаження, але з переважанням нозоцентричного підходу.

• Період 2020–2025 р.р.: 62 % від загального обсягу (837 із 1350). Зафіксований значний приріст публікацій ( $p < 0.01$  у порівнянні з попереднім періодом, критерій  $\chi^2 = 82.4$ ,  $df = 1$ ), що корелює із зростанням інтересу до постковідних станів та синдрому хронічної втоми в контексті біопсихосоціальної моделі.

Структура фінальної вибірки ( $n = 202$ ) за типами досліджень представлена в табл. 2.

При узагальненні даних із 12 найбільших метааналізів (включених до 65), присвячених взаємозв'язку аллостатичного навантаження та хронічної втоми, було

Таблиця 1

Розподіл первинного пулу джерел ( $n = 1350$ ) за базами даних

	База даних	Кількість знайдених джерел (n)	Доля від загального пулу (%)	Кількість джерел, відібраних для поглибленого аналізу (n = 202)
1.	PubMed/MEDLINE	540	40	81
2.	Scopus	405	30	61
3.	Web of Science	270	20	40
4.	Google Scholar	135	10	20
5.	Разом	1350	100	202

Таблиця 2

Структура фінальної вибірки ( $n = 202$ ) за методологією

	Тип дослідження	Кількість (n)	Питома вага, (%)
1.	Систематичні огляди і мета-аналізи	65	32,2
2.	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)	40	19,8
3.	Когортні дослідження (проспективні/ретроспективні)	45	22,3
4.	Дослідження «випадок–контроль»	30	14,8
5.	Теоретичні роботи / концептуальні статті	22	10,9
	Разом:	202	100

Таблиця 3

Частота згадування ключових концептів в проаналізованих публікаціях ( $n = 202$ )

	Концепт / Механізм	Частота згадування (n)	Частка від вибірки (%)
1.	Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь (НРА)	190	94,1
2.	Аллостатичне навантаження (Allostatic Load)	186	92,1
3.	Психонейроімуннологія (PNI)	141	69,8
4.	Біопсихосоціальна модель (Biopsychosocial model)	193	95,7
5.	Допатологічні / донозологічні стани	94	46,5
6.	Соціальна підтримка (як модератор стресу)	121	59,9

**Примітка:** Частота згадування біопсихосоціальної моделі (95,7 %) та осі ГПН (94,1 %) є статистично значущо вищою ( $p < 0,001$ ), ніж частота згадування терміна «допатологічні стани» (46,5 %), що вказує на необхідність інтеграції вітчизняної термінології в міжнародний науковий дискурс.

Таблиця 4 аналізів):  $r = 0,53$  ( $p < 0,001$ ).

Розподіл факторів алоstaticного навантаження за рівнями біопсихосоціальної моделі

Рівень	Фактор	Частка публікацій, підтверджуючих значимість (%)
Біологічний	Дисрегуляція осі ГГН (кортизол)	89,0
	Хронічне системне запалення (IL-6, CRP)	76,2
	Оксидативний стрес	54,3
Психологічний	Деадаптивні копінг-стратегії (уникнення, румінація)	81,0
	Тривожно-депресивна симптоматика	85,7
	Тип особистості (перфекціонізм, тип А)	62,4
Соціальний	Низький рівень соціальної підтримки	74,3
	Високий професійний стрес (ергономічні фактори)	68,1
	Низький соціально-економічний статус	47,6

розраховано об'єднані показники ефекту (Z-score):

- Зв'язок гіперкортизолізму (порушення осі ГГН) з рівнем втомлюваності: об'єднаний коефіцієнт кореляції ( $r$ ) = 0,42 [95 % ДІ: 0,38–0,46],  $p < 0,001$ .

- Зв'язок рівня прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- $\alpha$ ) із вираженістю передпатологічних станів: стандартизована різниця середніх (SMD) = 0,68 [95 % ДІ: 0,55–0,81], що вказує на високий рівень асоціації ( $p < 0,001$ ).

Для перевірки гіпотези про міждисциплінарний характер проблеми було проведено аналіз частоти вживання ключових термінів у проаналізованих 202 джерелах із застосуванням методу ранжування (Таблиця 3).

Методом системного підходу та структурно-функціонального аналізу проведено кількісне ранжування факторів, асоційованих із формуванням допатологічних станів на тлі хронічної втоми, на основі частоти трапляння в проаналізованих джерелах (Таблиця 4).

Для систематизації спектру допатологічних станів було застосовано кластерний підхід [23, 24]. На основі частоти спільної зустрічальності в публікаціях ( $n = 202$ ) виділені кластери:

- Нейрокогнітивний кластер (частота трапляння 78 %): «мозковий туман», порушення пам'яті, зниження когнітивної гнучкості. Коефіцієнт кореляції з рівнем втоми (узагальнений за даними 5 мета-

- Афективний кластер (частота трапляння 85 %): субклінічна тривога, ангедонія, дратівливість. Медіана поширеності серед осіб із високим рівнем алоstaticного навантаження становила 67 % (IQR: 58–74 %).

- Метаболічний кластер (поширеність 52 %): переддіабет, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія. Відносний ризик (ВР) розвитку метаболічного синдрому за наявності хронічної втоми (за даними когортних досліджень,  $n = 45$ ) становив 1,67 [95 % ДІ: 1,45–1,92].

Із застосуванням прогностичного методу на основі аналізу часових трендів (2015–2025) та даних про кумуляцію алоstaticного навантаження було побудовано прогностичну модель:

- Встановлено, що кумулятивний індекс алоstaticного навантаження (ALI), розрахований за методологією, адаптованою з робіт В. McEwen, у 82 % проаналізованих когортних досліджень ( $n = 45$ ) є незалежним предиктором переходу від допатологічного стану до маніфестної патології (OR = 2.45; 95 % ДІ: 1.98–3.02).

- Порогові значення: перевищення критичного рівня за 4 з 10 біомаркерів (кортизол, DHEA-S, IL-6, глікований гемоглобін, ліпопротеїни високої щільності, симпатичний тонус та ін.) статистично значуще збільшує ймовірність клінічної маніфестації захворювань упродовж 5 років ( $ch = 15.6$ ,  $p < 0.001$ ).

Проведене математико-статистичне опрацювання масиву наукових публікацій ( $n = 1350$ , фінальна вибірка  $n = 202$ ) дало змогу:

- Кількісно підтвердити зростання наукового інтересу до проблеми хронічної втоми в контексті алоstaticного навантаження (темپ приросту публікацій у 2020–2025 рр. становив +24 % порівняно з попереднім п'ятиріччям).

- Виявити високий ступінь гетеро-

генності в операціоналізації поняття «допатологічний стан» (коефіцієнт варіації методологічних підходів становив 34 %), що обґрунтовує необхідність уніфікації діагностичних критеріїв.

- Статистично верифікувати (на рівні узагальнених даних метааналізів) ключову роль нейроендокринної дисрегуляції та системного запалення як біологічних субстратів хронічної втоми (SMD > 0.6;  $p < 0.001$ ).

- Ранжувати значущість біопсихосоціальних чинників, визначивши психологічний рівень (тривожність, копінг) як найчастіше асоційований (85,7 %) із формуванням допатологічних станів у проаналізованій вибірці.

### Висновки

У роботі обґрунтовано, що хронічна втома, яка виходить за межі фізіологічного стомлення, є інтегральним феноменом, що відображає неузгодженість адаптаційних можливостей організму з вимогами середовища. У контексті допатологічних станів вона виступає раннім предиктором виснаження функціональних резервів, передуючи маніфестації аутоімунних, серцево-судинних, метаболічних та афективних розладів. Виявлений розрив між частотою згадування біопсихосоціальної моделі (95,7 %) та терміна «допатологічні стани» (46,5 %) свідчить про необхідність інтеграції вітчизняної концепції донозологічної діагностики в міжнародний дискурс.

Концепція алостазу та алостатичного навантаження надає теоретично обґрунтований інструмент для розуміння переходу від здоров'я до хвороби. На основі узагальнених мета-аналізів (SMD = 0,68 для прозапальних цитокінів;  $r = 0,42$  для гіперкортизолізму) підтверджено, що нейроендокринна дисрегуляція та хронічне системне запалення є головними біологічними корелятами хронічної втоми. Кумулятивний індекс алостатичного навантаження (ALI) у 82 % когортних досліджень виступив незалежним предиктором переходу допатологічного стану в маніфестну патологію (OR = 2,45; 95 % ДІ: 1,98–

3,02). Перевищення порогового рівня ( $e^{3,02}$  з 10 біомаркерів) статистично значуще ( $p < 0,001$ ) підвищує ризик клінічної маніфестації захворювань упродовж п'яти років.

Ранжування чинників детермінації виявило найвищу частоту асоціації з допатологічними станами для психологічного рівня (тривожно-депресивна симптоматика — 85,7 %; дезадаптивні копінг-стратегії — 81,0 %), далі — біологічного (дисрегуляція осі ГГН — 89,0 %; системне запалення — 76,2 %) та соціального (низька соціальна підтримка — 74,3 %; професійний стрес — 68,1 %). Це емпірично обґрунтовує біопсихосоціальну модель як методологічний базис: лише взаємодія всіх рівнів породжує стійкий допатологічний стан.

На основі кластерного аналізу виділено три синдромокомплекси, пов'язані з високим алостатичним навантаженням: нейрокогнітивний («мозковий туман», порушення пам'яті;  $r = 0,53$ ), афективний (субклінічна тривога, ангедонія; медіана поширеності 67 %) та метаболічний (переддіабет, абдомінальне ожиріння; відносний ризик RR = 1,67). Їхня висока коморбідність відображає системний характер алостатичного зношення.

Виявлено високий ступінь гетерогенності в операціоналізації поняття «допатологічний стан» (коефіцієнт варіації — 34 %), що диктує необхідність уніфікації критеріїв його оцінки. Практичне значення роботи полягає в обґрунтуванні переходу від нозоцентричної парадигми до динамічної оцінки алостатичного навантаження як континуального показника. Раннє виявлення осіб із перевищенням порогових значень ALI дає змогу реалізувати персоналізовані превентивні стратегії (управління стресом, когнітивно-поведінкова терапія, оптимізація соціальної підтримки). Враховуючи приріст публікацій у 2020–2025 рр. (+24 %), наступні дослідження слід зосередити на лонгітудинальному моніторингу ALI, валідації неінвазивних біомаркерів (варіабельність серцевого ритму, кортизол у волоссі) та розробці мультимодальних реабілітацій-

них програм. Представлена інтегративна модель створює теоретичний фундамент для переходу від реактивної до предиктивно-превентивної медицини.

### References/Література

- Stephan K. E., Manjaly Z. M., Mathys C. D., Weber L. A. E., Paliwal S., Gard T., Tittgemeyer M., Fleming S. M., Haker H., Seth A. K., Petzschnner F. H. Allostatic self-efficacy: a metacognitive theory of dyshomeostasis-induced fatigue and depression // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016. Vol. 10. P. 550. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00550>.
- Reid D. M., Choe J. Y., Bruce M. A., Thorpe R. J., Jones H. P., Phillips N. R. Mitochondrial Functioning: Front and Center in Defining Psychosomatic Mechanisms of Allostasis in Health and Disease // *Psychoneuroimmunology: Methods and Protocols* / ed. by Q. Yan. New York: Springer US, 2024. Vol. 2868. P. 91–110. (Methods in Molecular Biology). DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4200-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4200-9_6).
- Maes M., Twisk F. N., Johnson C. Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio (psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways // *BMC Medicine*. — 2010. — Vol. 8. — P. 35. — DOI: 10.1186/1741-7015-8-35.
- Geraghty K. J., Esmail A. Chronic fatigue syndrome: is the biopsychosocial model responsible for patient dissatisfaction and harm? // *British Journal of General Practice*. — 2016. — Vol. 66, No. 649. — P. 437–438. — DOI: 10.3399/bjgp16X686473.
- Morris G., Anderson G., Galecki P., Berk M., Maes M. A narrative review on the similarities and dissimilarities between myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and sickness behavior // *BMC Medicine*. — 2013. — Vol. 11. — P. 64. — DOI: 10.1186/1741-7015-11-64.
- Reid D. M., Choe J. Y., Bruce M. A., Thorpe R. J., Jones H. P., Phillips N. R. Mitochondrial Functioning: Front and Center in Defining Psychosomatic Mechanisms of Allostasis in Health and Disease. In: Yan Q., editor. *Psychoneuroimmunology: Methods and Protocols*. New York: Springer US; 2024. p. 91–110. (Methods in Molecular Biology; Vol. 2868). DOI: 10.1007/978-1-0716-4200-9\_6.
- Arkesteijn M., O'Connell S. E., Cope E., et al. Does Allostatic Load in 50-89-Year-Olds Predict the Development of Frailty? Evidence From a National Longitudinal Study Over 12 Years. *Stress Health*. 2025; 41 (2): e3517. DOI: 10.1002/smi.3517.
- O'Connor D. B., Thayer J. F., Vedhara K. Brain-body responses to chronic stress: a brief review. *Fac Rev*. 2021; 10: 83. DOI: 10.12703/r/10-83.
- Reid D. M., Choe J. Y., Bruce M. A., Thorpe R. J., Jones H. P., Phillips N. R. Mitochondrial Functioning: Front and Center in Defining Psychosomatic Mechanisms of Allostasis in Health and Disease // *Methods in Molecular Biology*. — 2025. — Vol. 2868. — P. 91–110. — DOI: 10.1007/978-1-0716-4200-9\_6.
- Juster R. P., McEwen B. S., Lupien S. J. Advancing the allostatic load model: From theory to therapy // *Psychoneuroendocrinology*. — 2023. — Vol. 156. — P. 106326. — DOI: 10.1016/j.psyneuen.2023.106326.
- Abe Y., Murase T., Mitsuma M., Shinba Y., Yamashita H., Ikematsu K. Dynamics of somatostatin 4 receptor expression during chronic-stress loading and its potential as a chronic-stress marker // *Scientific Reports*. — 2024. — Vol. 14, no. 1. — DOI: 10.1038/s41598-024-58621-7.
- Stephan K. E., Manjaly Z. M., Mathys C. D., Weber L. A. E., Paliwal S., Gard T., Tittgemeyer M., Fleming S. M., Haker H., Seth A. K., Petzschnner F. H. Allostatic Self-efficacy: A Metacognitive Theory of Dyshomeostasis-Induced Fatigue and Depression // *Frontiers in Human Neuroscience*. — 2016. — Vol. 10. — P. 550. — DOI: 10.3389/fnhum.2016.00550. — URL: <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2016.00550/full>.
- Pfaltz M. C., Schnyder U. Allostatic Load and Allostatic Overload: Preventive and Clinical Implications // *Psychotherapy and Psychosomatics*. — 2023. — Vol. 92, No. 5. — P. 279-282. — DOI: 10.1159/000534340. — URL: <https://karger.com/pps/article/92/5/279/868312/Allostatic-Load-and-Allostatic-Overload-Preventive>.
- Хаустова О. О., Чабан О. С. Проактивна медико-психологічна допомога пацієнтам із хронічним болем: клінічне дослідження ефективності // *Психосоматична медицина та загальна практика*. — 2025. — Т. 10, № 1. — DOI: 10.26766/10.26766/2412-7403.25.1.1. — URL: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/621>.
- McClean Z. J., Pasanen K., Lun V., Charest J., Herzog W., Werthner P., Black A., Vleuten R. V., Lacoste E., Jordan M. J. A Biopsychosocial Model for Understanding Training Load, Fatigue, and Musculoskeletal Sport Injury in University Athletes: A Scoping Review //

- Journal of Strength and Conditioning Research. — 2024. — Vol. 38, No. 6. — P. 1177-1188. — DOI: 10.1519/JSC.0000000000004789. — URL: [https://journals.lww.com/nsca-jscr/fulltext/2024/06000/a\\_biopsychosocial\\_model\\_for\\_understanding\\_training.25.aspx](https://journals.lww.com/nsca-jscr/fulltext/2024/06000/a_biopsychosocial_model_for_understanding_training.25.aspx)
16. Сергета І. В. Донозологічні зрушення у стані психічного здоров'я учнівської і студентської молоді: наукові основи психогігієнічної діагностики з позицій медицини граничних станів. Профілактична медицина України: проблеми та способи їх вирішення: матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 150-річ. ювілею каф. гігієни та екології № 1 Харків. нац. мед. ун-ту. Харків: ХНМУ, 2023. С. 78.  
Sergeta I. V. Pre-nozological changes in the mental health of schoolchildren and students: scientific foundations of psycho-hygienic diagnostics from the standpoint of medicine of borderline states. Preventive medicine of Ukraine: problems and ways to solve them: materials of the scientific-practical conference, dedicated to the 150th anniversary of the Department of Hygiene and Ecology No. 1 Kharkiv. National Medical University. Kharkiv: KhNMU, 2023. P. 78. URL: <https://dspace.vnmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/7866/content.pdf>.
  17. Bobba-Alves N., Sturm G., Lin J., Picard M. The energetic cost of allostasis and allostatic load. Psychoneuroendocrinology. 2022. Vol. 146. Art. 105951. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105951.
  18. Abed R., Hunt A, St John-Smith P. Evolutionary theory can advance and revitalise the biopsychosocial model. The British Journal of Psychiatry. 2024. Published online by Cambridge University Press: 23 September. DOI: 10.1192/bjp.2024.123.
  19. Guidi J., Lucente M., Sonino N., Fava G. A Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review // Psychotherapy and Psychosomatics. — 2020. — Vol. 90, No. 1. — P. 11–27. — DOI: 10.1159/000510696.
  20. Bobba Alves N., Juster R. P., Picard M. The Energetic Cost of Allostasis and Allostatic Load // Psychoneuroendocrinology. — 2022. — Vol. 146. — Art. 105951. — DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105951.
  21. Ганжара Н. Ю. Теорія алостаза як концептуальна основа психологічного застосування кінезіологічного мануального м'язового тестування // Вісник Одеського національного університету. Серія: Психологія. — 2026. — Т. 31, № 1 (63). — С. 9–16.  
Ganzhara N. Yu. Theory of allostasis as a conceptual basis for the psychological application of kinesiological manual muscle testing // Bulletin of the Odessa National University. Series: Psychology. — 2026. — Vol. 31, No. 1 (63). — P. 9–16. DOI: 10.18524/2304-1609.2026.1 (63).333.
  22. Колесник В. В. Стрес та алостатичне навантаження у жінок репродуктивного віку: комплексна оцінка психофізіологічних параметрів // Ментальне здоров'я. — 2026. — № 1 (1). — С. 82–88. Kolesnyk V. V. Stress and allostatic load in women of reproductive age: a comprehensive assessment of psychophysiological parameters // Mental Health. — 2026. — No. 1 (1). — P. 82–88. DOI: 10.32782/3041-2005/2026-1.16.
  23. Кластерний аналіз територій України за показниками антропогенних навантажень на навколишнє природне середовище / О. В. Шевченко, О. В. Гринь, Л. В. Долинська, С. В. Сніжко // Наука та наукознавство. — 2018. — № 4. — С. 76–87.  
Cluster analysis of territories of Ukraine by indicators of anthropogenic loads on the environment / O. V. Shevchenko, O. V. Hryn, L. V. Dolynska, S. V. Snizhko // Science and scientific knowledge. — 2018. — No. 4. — P. 76–87. Режим доступу: <http://www.m.nauka.com.ua>
  24. Щербаченко В., Котенко С. Бібліометричний аналіз наукових публікацій за напрямом «Онлайн освіта». Маркетинг і менеджмент інновацій. 2023, № 1, с. 123-135.  
Shcherbachenko V., Kotenko S. Bibliometric analysis of scientific publications in the field of "Online education". Marketing and management of innovations. 2023, No. 1, pp. 123-135. DOI: 10.21272/mmi.2023.1-10.

*Вперше надійшла до редакції 12.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 615.838:616.61-002-036.12:616-008.9

DOI: <https://zenodo.org/records/20358569>

**POLYVARIANCE OF RESPONSES TO BALNEOTHERAPY OF  
CLEARANCE AND FRACTIONAL EXCRETION OF URIC ACID AND  
CONCOMITANT CHANGES IN PARAMETERS OF THE NEURO-  
ENDOCRINE-IMMUNE COMPLEX AND METABOLISM**

**Ishchenko V.S.**

*International Humanitarian University, Odessa, Ukraine  
ishchenkovov@gmail.com*

**ПОЛІВАРІАНТНІСТЬ РЕАКЦІЇ НА БАЛЬНЕОТЕРАПІЮ КЛІРЕНСУ ТА  
ФРАКЦІЙНОГО ВИВЕДЕННЯ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ ТА СУПУТНІ  
ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОГО  
КОМПЛЕКСУ ТА МЕТАБОЛІЗМУ**

**Іщенко В.С.**

*Міжнародний гуманітарний університет, Одеса, Україна  
ishchenkovov@gmail.com*

*Authors Information*

*Ishchenko V.S. <https://orcid.org/0000-0003-3777-8636>*

**Summary/Резюме**

*Background.* In the process of implementing the project “Neuro-endocrine regulation of the clearance of nitrogenous metabolites”, we identified quantitative-qualitative clusters of clearance, their specific accompaniment by a constellation of EEG, HRV, hormones, blood pressure, metabolism and immunity indicators, as well as their correlations. At the same time, the term of examination was not taken into account, that is, the state before or after the course of balneotherapy. Therefore, the aim of this study was to identify variants of *reactions to balneotherapy* of clearance and fractional excretion of uric acid and concomitant changes in the parameters of the neuro-endocrine-immune complex and metabolism.

*Materials and Methods.* The object of observations were patients with chronic pyelonephritis in the phase of remission (34 males aged 23-70 years and 10 females aged 33-76 years). Testing was performed twice — on admission and after 7-10 days of standard balneotherapy on the Truskavets’ Spa. Creatinine and uric acid levels were determined in daily urine and serum to calculate clearance and fractional excretion. In addition, levels of a number of other metabolites, key adaptive hormones, and immune markers was determined. The state of the autonomic and central nervous systems was assessed by the HRV and EEG methods respectively. Immune status evaluated by routine methods.

*Results.* 5 clusters of uric acid clearance (C) and fractional excretion (FE) reactions were identified. Significant increase in C combined with a moderate decrease in FE in 20.5 % of patients; moderate increase in C in the absence of significant changes in FE in 34.5 %; no significant changes in C combined with a moderate decrease in FE in 18.2 %; moderate decrease in C combined with a significant decrease in FE in 13.6 %; significant decrease in C combined with a moderate decrease in FE in 13.6 % of patients. Each cluster is accompanied by characteristic changes in 9 EEG parameters, 2 HRV, 2 immunity, 9 metabolic, as well as cortisol and diastolic blood pressure levels, in the aggregate of which all 5 clusters clearly differ from each other and are recognized with 100 % accuracy.

*Conclusion.* Both clearance and fractional excretion of uric acid respond to balneotherapy factors, but to different degrees and even in different directions in one of the 5 clusters. This is accompanied by characteristic changes in a number of parameters of the neuro-endocrine-immune complex, metabolism and diastolic pressure, among which one should distinguish factorial, concomitant and consequential.

**Keywords:** *uric acid clearance and fractional excretion, EEG, HRV, adaptation hormones, immunity, metabolism, chronic pyelonephritis.*

*Передумови.* В процесі реалізації проєкту “Нейро-ендокринна регуляція кліренсу азотистих метаболітів” ми виявили кількісно-якісні кластери кліренсу, їх специфічний супровід констеляцією показників ЕЕГ, ВРС, гормонів, артеріального тиску, метаболізму та імунітету, а також їх кореляційні зв’язки. При цьому не брали до уваги термін обстеження, тобто стан до чи після курсу бальнеотерапії. Тому метою даного дослідження стало виявлення варіантів *реакцій на бальнеотерапію* кліренсу і фракційної екскреції сечової кислоти та супутніх змін параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

*Матеріали та методи.* Об’єктом спостереження були пацієнти з хронічним пієлонефритом у фазі ремісії (34 чоловіки віком 23-70 років та 10 жінок віком 33-76 років). Тестування проводилося двічі — при поступленні та після 7-10 днів стандартної бальнеотерапії на курорті Трускавець. Визначався вміст креатиніну та сечової кислоти у добовій сечі та сироватці крові для розрахунку її кліренсу і фракційної екскреції. Крім того, визначався рівень низки інших метаболітів, основних адаптаційних гормонів та імунних показників. Стан вегетативної та центральної нервової систем оцінювався методами ВРС та ЕЕГ відповідно. Імунний статус оцінювався рутинними методами.

*Результати.* Виявлено 5 кластерів реакцій кліренсу (С) і фракційної екскреції (FE) сечової кислоти. Значне збільшення С в поєднанні з помірним зменшенням FE у 20,5 % пацієнтів; помірне збільшення С за відсутності значущих змін FE у 34,5 %; відсутність значущих змін С в поєднанні з помірним зменшенням FE у 18,2 %; помірне зменшення С в поєднанні зі значним зменшенням FE у 13,6 %; значне зменшення С в поєднанні з помірним зменшенням FE у 13,6 %. Кожен кластер супроводжується характерними змінами 9 параметрів ЕЕГ, 2 ВРС, 2 імунітету, 9 метаболічних, а також рівнів кортизолу і діастолічного тиску, за сукупністю яких всі 5 кластерів чітко відрізняються один від одного та розпізнаються з точністю 100 %.

*Висновок.* Як кліренс, так і фракційна екскреція сечової кислоти реагують на фактори бальнеотерапії, але різною мірою і навіть різноскеровано в одному із 5 кластерів. Це супроводжується характерними змінами низки параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму і діастолічного тиску, серед яких слід розрізнити факторні, супутні і наслідкові.

**Ключові слова:** *кліренс та фракційна екскреція сечової кислоти, ЕЕГ, ВРС, гормони адаптації, імунітет, метаболізм, хронічний пієлонефрит.*

### Introduction

On the first stage of project “Neuro-endocrine regulation of the clearance of nitrogenous metabolites” implementation, we found out of peculiarities of metabolic and neuro-endocrine accompaniments of urate-losing and urate-retaining kidneys. Using the meth-

od of discriminant analysis, it was found that constitutionally distinct types of uric acid metabolism are characterized, in addition to clearance, uricosuria and uricemia by definition, by specific constellations of 11 metabolic and 7 autonomic variables as well as serum calcitonin and Stange’s test [Ishchenko

VS et al., 2024]. In second study, performed on the same sample of patients, the battery of tests was supplemented with electroencephalography and immunity. The method of discriminant analysis revealed 32 variables (in addition to clearance, fractional excretion, uricosuria and uricemia by definition, 14 EEG, 7 HRV, 4 blood pressure, and 3 endocrine), according to the totality of which all 4 clusters of uric acid clearance clearly differ from each other (classification accuracy 100 %) [Ishchenko VS & Anchev AS, 2024]. In third study, was analyzed the relationships between uric acid clearance and neurogenic, endocrine and immune variables and identified among them the factors regulating the former. It is shown that uric acid clearance is subject to the regulatory effects of central and autonomous nervous as well as endocrine and immune systems. The closest relationship revealed between PSD of LF band HRV as marker of vagal tone and baroreflex activity. In addition, other vagal markers have a upregulating effect, while markers of sympathetic tone have a downregulating effect. Taken together, autonomic influences determine uric acid clearance by 37.6 %. The influence of the central nervous system on uric acid clearance was significantly weaker than that of the autonomic system (20.1 %). Taken together, autonomic and central neurogenic influences determine uric acid clearance by 47.8 %. Other enhancing factors is diastolic blood pressure, whereas the Stange's test and the intensity of the phagocytic function of blood neutrophils are downregulating factors. This neuro-endocrine-immune constellation of regulatory factors determines uric acid clearance by 62.5 % [Gozhenko AI & Ishchenko VS, 2025].

At the same time, the term of examination was not taken into account, that is, the state before or after the course of balneotherapy. Therefore, the aim of this study was to identify variants of *reactions to balneotherapy* of clearance and fractional excretion of uric acid and concomitant changes in the parameters of the neuro-endocrine-immune complex and metabolism.

**Scientific novelty.** For the first time, five qualitatively distinct clusters of reactions of

clearance and fractional excretion of uric acid to balneotherapy were identified using the iterative k-means method and specific patterns of concomitant changes in the parameters of the neuro-endocrine-immune complex and metabolism were established for each cluster. The results justify the need to transition from an averaged group to an individualized cluster approach when prescribing and assessing the effectiveness of balneotherapy.

### Material and methods

**Participants.** The objects of the study were patients with chronic pyelonephritis in remission, verified by clinical, laboratory and instrumental criteria. The study included 34 men aged 23–70 years and 10 women aged 33–76 years. Inclusion criteria: chronic pyelonephritis in remission, no exacerbation for at least 3 months before balneotherapy, preserved nitrogen-excreting kidney function (serum creatinine level within normal limits) and functional renal reserve [Hozhenko AI et al., 2015]. Exclusion criteria: acute urinary tract infection, history of gout or hyperuricemia, taking uricolytic or uricosuric drugs within 3 months before the study, decompensated concomitant diseases of the cardiovascular system, diabetes mellitus, oncological diseases. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local ethics committee in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Testing was performed twice — on admission and after 7-10 days of standard balneotherapy on Truskavets' Spa (drinking of Naftussya bioactive water, applications of ozokerite, mineral pools) [Chebanenko OI et al., 1997; Ruzhylo SV et al., 2003; Lukovych YuS et al., 2015].

**Procedure / Test protocol / Skill test trial / Measure / Instruments.** The battery of tests was created in line with concepts functional-metabolic continuum [Gozhenko AI, 2016] and neuro-endocrine-immune complex [Popovych IL et al., 2022; Korda MM et al., 2024]. The day before, daily urine was collected, in which was determined the concentration of uric acid (estimated by uricase meth-

od), creatinine (by Jaffe's color reaction by Popper's method) and urea (urease method by reaction with phenolhypochlorite) as well as electrolytes: calcium (by reaction with arsenase III), magnesium (by reaction with colgamite), phosphates (phosphate-molybdate method), chloride (mercury-rhodanidine method), sodium and potassium (flaming photometry). The analysis carried out according to instructions [Goryachkovskiy AM, 1998]

The same metabolic parameters were determined in serum as well as glucose (glucose-oxidase method), total cholesterol and content of it in composition of HD, LD and VLD lipoproteins [Goryachkovskiy AM, 1998]; diene conjugates (spectrophotometry of heptane phase of lipids extract) [Gavrilov VB & Mishkorudnaya MI, 1983] and malondialdehyde (test with tiobarbiture acid) [Andreyeva LI et al., 1988], as well as the activity of anti-oxidant enzymes: catalase serum (by the speed of decomposition hydrogen peroxide) [Korolyuk MA et al., 1988] and superoxide dismutase erythrocytes (by the degree of inhibition of nitroblue tetrazolium recovery in the presence of N-methylphenazone metasulfate and NADH) [Makarenko YeV, 1988; Dubinina YY et al., 1988].

The analysis carried out with the use of flaming spectrophotometer "СФ-46", analyzers "Reflotron" (BRD) and "Pointe-180" (USA) and corresponding sets of reagents.

In addition, we determined serum levels of main adaptation hormones such as Cortisol, Aldosterone, Testosterone, Triiodothyronine, Calcitonin and PTH as well as C-reactive protein (by the ELISA with the use of analyzer "RT-2100C" and corresponding sets of reagents from "Алкор Био", XEMA Co, Ltd and DRG International Inc). Systolic (Ps) and diastolic (Pd) blood pressure was measured (tonometer "Omron M4-I", Netherlands) in a sitting position three times in a row followed by the calculation of Ps2/Ps1, Ps3/Ps1, Pd2/Pd1, and Pd3/Pd2 rations [Popovych IL et al., 2022]. The good old Stange's and Genchi's tests were carried out on occasion [Biletsky SV & Gozhenko AI, 2007].

To assess the parameters of heart rate

variability (HRV), recorded electrocardiogram during 7 min in II lead (hardware-software complex "CardioLab+HRV" produced by "KhAI-Medica", Kharkiv, Ukraine). For further analyses the following parameters HRV were selected. Temporal parameters (Time Domain Methods): heart rate (HR), the standard deviation of all NN intervals (SDNN), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD), the percent of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms (pNN<sub>50</sub>), triangular index (TNN). Spectral parameters (Frequency Domain Methods): power spectral density (PSD) bands of HRV: high-frequency (HF, range 0,4ч0,15 Hz), low-frequency (LF, range 0,15ч0,04 Hz), very low-frequency (VLF, range 0,04ч0,015 Hz) and ultralow-frequency (ULF, range 0,015ч0,003 Hz). We calculated classical indexes: LF/HF, LFnu = 100 % • LF / (LF+HF), Centralization Index (VLF+LF)/HF [Heart Rate Variability, 1996; Berntson GG et al., 1997; Baevsky R. & Chernikova A, 2017; Shaffer F & Ginsberg JP, 2017].

Simultaneously EEG recorded a hardware-software complex "NeuroCom Standard" (KhAI Medica, Kharkiv, Ukraine) monopolar in 16 loci (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) by 10-20 international system, with the reference electrodes A and Ref on the earlobes. Two minutes after the eyes had been closed, 25 sec of artifact free EEG data were collected by computer. Among the options considered the average EEG amplitude (mV), average frequency (Hz), frequency deviation (Hz), index (%), coefficient of asymmetry (%), absolute (mV<sup>2</sup>/Hz) and relative (%) PSD of basic rhythms: β (35 - 13 Hz), α (13 - 8 Hz), θ (8 - 4 Hz) and δ (4 - 0,5 Hz) in all loci, according to the instructions of the device. In addition, calculated coefficient of Asymmetry (As) and Laterality Index (LI) for PSD each Rhythm using formulas:

$$As, \% = 100 \cdot (Max - Min) / Min; LI, \% = \Sigma[200 \cdot (Right - Left) / (Right + Left)] / 8.$$

We calculated for each locus EEG the Entropy (h) of normalized PSD using Popovych's IL formulas [Popadynets' OO et al.,

2020; Gozhenko AI et al., 2021; Popovych IL et al, 2022] based on classic Shannon's CE [1948] formula:

$$h_{EEG} = -[PSD_{\alpha} \cdot \log_2 PSD_{\alpha} + PSD_{\beta} \cdot \log_2 PSD_{\beta} + PSD_{\theta} \cdot \log_2 PSD_{\theta} + PSD_{\delta} \cdot \log_2 PSD_{\delta}] / \log_2 4.$$

Immune status evaluated as described in the manuals [Lapovets' LYe &, Lutsyk BD, 2004]. For phenotyping subpopulations of lymphocytes used the methods of rosette formation with sheep erythrocytes on which adsorbed monoclonal antibodies against receptors CD3, CD4, CD8, CD22 and CD56 from company "Granum" (Kharkiv) with visualization under light microscope with immersion system. The state of humoral immunity judged by the concentration in serum of Immunoglobulins of classes G, A, M (ELISA analyser "Immunochem", USA) and circulating immune complexes (by polyethylene glycol precipitation method).

Parameters of phagocytic function of neutrophils estimated as described by Kovbasnyuk MM [Kulchynskiy AB et al., 2016]. The objects of phagocytosis served daily cultures of *Staphylococcus aureus* (ATCC N 25423 F49) as typical specimen for Gram-positive Bacteria and *Escherichia coli* (O55 K59) as typical representative of Gram-negative Bacteria. Take into account the following parameters of Phagocytosis: activity (percentage of neutrophils, in which found microbes — Hamburger's Phagocytic Index PhI), intensity (number of microbes absorbed one phagocytes — Microbial Count MC or Right's Index) and completeness (percentage of dead microbes — Killing Index KI).

At last, we evaluated the tone and motility of gall-bladder by its volume on an empty stomach and after 5, 15 and 30 min after ingestion of cholekinetic (50 ml of 40 % solution of xylitol). The method echoscopy (echocamera "Radmir") applied. To quantify cholekinetics, the area between the cholecystovolumogram and the basal line was calculated [Marfiyan OM et al., 2015].

Normal (reference) values of variables are taken from the instructions and/or database of our group [Hozhenlo AI et al., 2015;

Gozhenlo AI et al., 2021; Popovych IL et al., 2022; Babelyuk VY et al., 2023].

For statistical analysis used the software package "Microsoft Excel" and "Statistica 6.4 StatSoft Inc" (Tulsa, OK, USA).

**Study limitations.** The authors acknowledge that the sample size (44 patients) is relatively small, especially for clusters of 6 patients, which limits the statistical power of pairwise comparisons in subgroups. The marked gender imbalance (34 men vs. 10 women) may have influenced the results given the known sex differences in uric acid metabolism. The lack of a control group without balneotherapy makes it impossible to completely exclude spontaneous dynamics of indicators. The single-center design limits the external validity of the results. These limitations determine the need to confirm the obtained results in multicenter studies with larger samples.

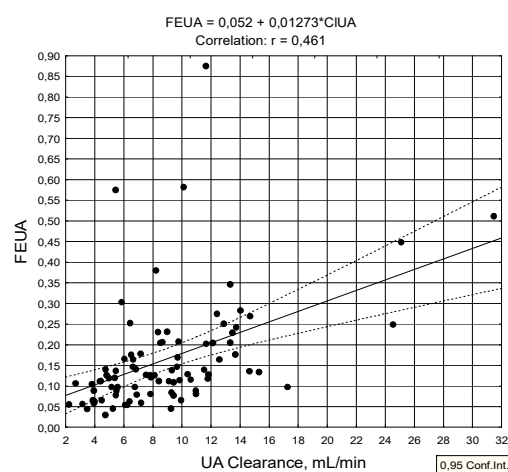


Fig. 1. Scatterplot of correlation between Clearance of Uric acid (X-line) and its Fractional Excretion (Y-line)

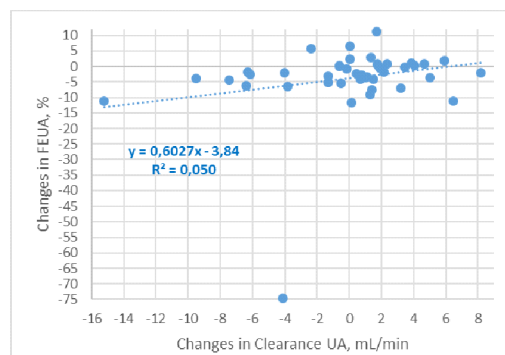


Fig. 2. Scatterplot of correlation between changes in Clearance of Uric acid (X-line) and its Fractional Excretion (Y-line)

*Table 1*  
**Members of Clusters of changes in C&FE of Uric acid and Distances from Respective Cluster Center**

Members of Cluster Number 1 and Distances from Respective Cluster Center Cluster contains 6 cases	
Case No.	Distance
C_14	1,65
C_20	4,76
C_30	0,70
C_35	1,56
C_37	0,74
C_44	1,51

Members of Cluster Number 2 and Distances from Respective Cluster Center Cluster contains 6 cases	
Case No.	Distance
C_11	1,07
C_22	0,72
C_28	1,00
C_36	1,07
C_39	0,35
C_40	0,84

Members of Cluster Number 3 and Distances from Respective Cluster Center Cluster contains 15 cases	
Case No.	Distance
C_2	0,30
C_3	0,71
C_4	0,63
C_5	0,90
C_9	0,60
C_10	0,44
C_15	1,04
C_16	0,10
C_19	0,09
C_25	0,59
C_26	0,14
C_31	0,58
C_33	0,16
C_34	0,34
C_38	0,07

Members of Cluster Number 4 and Distances from Respective Cluster Center Cluster contains 9 cases	
Case No.	Distance
C_6	0,67
C_12	0,22
C_13	1,05
C_17	2,26
C_23	0,79
C_24	1,27
C_27	1,08
C_41	0,68
C_42	0,03

Members of Cluster Number 5 and Distances from Respective Cluster Center Cluster contains 8 cases	
Case No.	Distance
C_1	1,07
C_7	0,36
C_8	1,05
C_18	0,98
C_21	0,31
C_29	0,74
C_32	0,59
C_43	0,52

**Results**

At the preparatory stage, it was found that the correlation between Clearance of Uric acid and its Fractional Excretion is moderate

(Fig. 1), and the correlation between their changes after balneotherapy is generally weak (Fig. 2). This fact confirms the relative independence of glomerular filtration and tubular transport of urate and justifies the need for simultaneous analysis of both indicators.

Immediately, attention is drawn to the drastic decrease in FEUA in patient Dr (by 74.7 %), i.e. there is a so-called “falling value”, which usually needs to be removed from the subsequent analysis as an artifact [Anscombe FJ, 1973; Chatterjee S & Firat A, 2007]. However, our group has demonstrated that this results in the loss of unique valuable information [Gozhenko A, Zantaraia T, Zukow W, 2024]. Therefore, we also ignored the recommendation and left the data of patient Dr for subsequent analysis. Arguments in favor of such a decision will be given later.

At the next stage, the reactions were fragmented into separate clusters. Clustering by changes in C and FE was implemented by iterative k-means method [Aldenderfer MS & Blashfield RK, 1989]. In this method, the object is assigned to the class to which the Euclidean distance is minimal. The main principle of the structural approach to the selection of homogeneous groups is that objects of the same class are close, and objects of different classes are distant. In other words, a cluster (image) is a collection of points in an n-dimensional geometric space in which the average inter-point distance is less than the average distance from these points to the rest. The results of the cluster analysis are shown in Table 1.

5 clusters of uric acid clearance (C) and fractional excretion (FE) reactions were identified. Significant increase in C combined with a moderate decrease in FE in 20.5 % of patients; moderate increase in C in the absence of significant changes in FE in 34.5 %; no significant changes in C combined with a moderate decrease in FE in 18.2 %; moderate decrease in C combined with a significant decrease in FE in 13.6 %; significant decrease in C combined with a moderate decrease in FE in 13.6 % of patients.

Repeated correlation analysis revealed (Fig. 3) that in the C2-FE- cluster the relation-

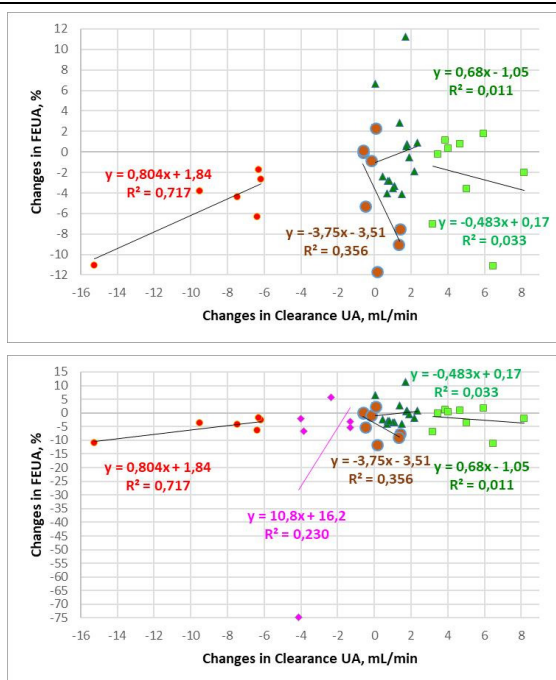


Fig. 3. Scatterplot of correlation between changes in Clearance of Uric acid (X-line) and its Fractional Excretion (Y-line) in various Clusters

ship between changes in both parameters is strong and direct, while in the C0FE- cluster it is moderate and inverse, with no significant correlation in the C2+FE- and C+FE0 clusters.

The moderate and direct relationship in the C-FE2- cluster is due only to the aforementioned drastic decrease in FE from 87.5 % to 12.8 % due to a decrease in urinary UA concentration from an abnormally high 11.3 mM/L to 2.8 mM/L in the absence of significant changes in normal serum concentrations of both UA and creatinine. At the same time, the initial uricosuria was increased very moderately (5.20 mM/24h) due to a significantly reduced diuresis (0.46 L/24h), so that C decreased from 11.64 mL/min to 7.53 mL/min.

This unique case will be described in more detail in a separate article, and in this article we will limit ourselves to stating the facts that in patient Dr, an abnormally high level of FEUA was accompanied by abnormally high levels of SPD of all HRV

bands, especially VLF, relative SPD of beta-rhythm in F3, F4 and F7 loci, a pronounced rightward shift of the lateralization of theta rhythm as well as abnormally high Energy level of first, fifth and sixth *virtual* Chakras, registered by GDV method [Flyunt VR et al., 2017; Babelyuk VY et., 2023]. That is, there can be no talk of any artifact regarding FEUA. It is important that after a week of using Naftussya bioactive water (and maybe spontaneously), both FEUA and the listed variables were significantly or even completely normalized.

Further, following the adopted algorithm, profiles (Fig. 4) and patterns (Fig. 5) of accompanied changes in parameters of neuro-endocrine-immune complex and metabolism at various clusters of changes were created (Fig. 4).

Of the variables selected by the discriminant analysis (forward stepwise method) [Klecka WR, 1989], only 27 were included in the model (Tables 2 and 3). Among them, in addition to UA Clearance, UA urine Concentration and Excretion by definition, there were 9 other metabolic variables, 9 EEG, 2 HRV, 2 Immune variables, as well as Cortisol and di-



Fig. 4. Profiles of accompanied changes in parameters of neuro-endocrine-immune complex and metabolism at clusters of changes in uric acid clearance & fractional excretion (see also Table 6)

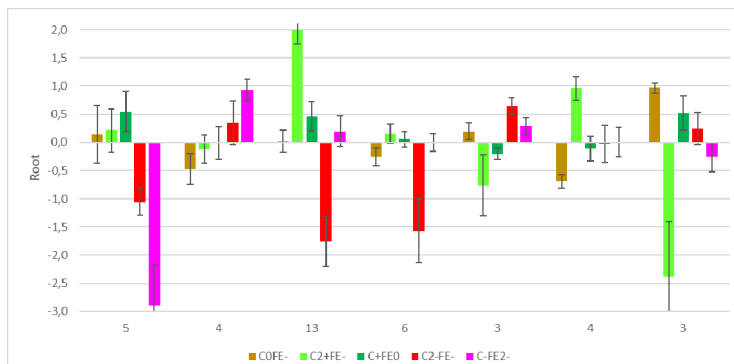


Fig. 5. Patterns of accompanied changes in parameters of neuro-endocrine-immune complex and metabolism at clusters of changes in uric acid clearance & fractional excretion. Under each pattern the number of variables is indicated

Table 2

Summary of discriminant function analysis Variables changes in which currently in the model  
 Step 27, N of vars in model: 27; Grouping: 5 grp; Wilks'  $\Lambda$ : 0,00004; appr. F (108) = 6,1;  $p < 10^{-6}$

Changes in Variables currently in the model (Mean $\pm$ SE)	Clusters of changes in Uric Acid Clearance&Fractional Excretion (Men/Women)					Parameters of Wilks' Statistics				
	C0 FE- (7/1)	C2+ FE- (8/1)	C+ FE0 (12/3)	C2- FE- (3/3)	C- FE2- (4/2)	Wilks $\Lambda \cdot 10^{-3}$	Partial $\Lambda$	F-remove (4,13)	p-level	Tolerance
Uric Acid Clearance, mL/min	0,13	4,98	1,29	-8,54	-2,83	0,067	0,535	2,830	0,069	0,113
Uric Acid Urine, mM/L	-0,31	0,19	-0,10	-0,72	-2,33	0,168	0,214	11,95	10 <sup>-4</sup>	0,054
Uricosuria, mM/24 h	0,14	2,32	0,62	-2,77	-1,05	0,087	0,413	4,623	0,015	0,049
Creatininuria, mM/24h	2,56	4,20	1,69	-3,60	0,04	0,048	0,751	1,075	0,408	0,342
Urea Excretion, mM/24h	52	301	84	-196	46	0,099	0,364	5,683	0,007	0,085
Phosphate Excretion, mM/24h	7,1	15,9	16,9	0,2	5,6	0,060	0,602	2,149	0,132	0,157
Potassium Excretion, mM/24h	7,4	29,8	-0,9	-18,5	-3,1	0,137	0,262	9,139	0,001	0,096
Magnesium Excretion, mM/24h	-0,40	1,78	0,99	-0,88	0,80	0,058	0,625	1,950	0,162	0,312
Glucose, mM/L	-0,47	-0,37	0,00	0,22	0,71	0,080	0,449	3,990	0,025	0,166
Diene conjugates, E <sup>232</sup> /mL	-0,03	0,11	0,03	-0,08	-0,07	0,127	0,283	8,249	0,002	0,043
Catalase, $\mu$ M/L-h	18	-10	-17	27	13	0,178	0,202	12,82	10 <sup>-4</sup>	0,043
C-Reactive Protein, $\mu$ g/L	-0,34	-0,42	-0,25	-0,41	0,42	0,093	0,388	5,118	0,011	0,162
Frequency- $\theta$ , Hz	-0,75	0,83	-0,75	0,80	0,67	0,126	0,286	8,104	0,002	0,089
Laterality- $\theta$ , %	1	-69	-13	14	2	0,139	0,258	9,331	0,001	0,072
SPD O1- $\theta$ , %	1,1	1,0	2,1	-5,3	1,8	0,076	0,470	3,662	0,033	0,189
SPD C3- $\beta$ , %	-8,7	10,9	3,6	-6,2	-6,1	0,073	0,494	3,325	0,044	0,016
SPD C4- $\beta$ , %	-10,2	5,9	2,8	7,1	5,6	0,069	0,525	2,944	0,062	0,037
SPD P4- $\beta$ , %	-7,9	5,2	4,4	-13,3	-7,6	0,122	0,294	7,820	0,002	0,023
SPD C4- $\alpha$ , %	-6,6	9,8	-5,8	7,0	5,8	0,061	0,591	2,247	0,120	0,119
SPD C3- $\delta$ , %	13,2	-23,6	1,7	0,8	3,1	0,047	0,763	1,010	0,437	0,056
SPD T3 Entropy	-0,01	0,11	-0,13	-0,12	0,03	0,048	0,748	1,096	0,399	0,235
(VLF+LF)/HF HRV Ratio	-2,33	-3,01	-1,22	-10,9	1,38	0,058	0,622	1,975	0,158	0,110
LF/HF HRV Ratio	0,04	0,59	-0,61	-7,62	0,40	0,056	0,644	1,800	0,189	0,149
BP diastolic, mmHg	0,2	6,6	0,2	-5,2	-0,2	0,117	0,306	7,370	0,003	0,130
Cortisol, nM/L	-128	22	94	156	167	0,312	0,115	24,92	10 <sup>-5</sup>	0,073
CD4 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes, %	-1,25	3,22	2,60	-2,00	1,33	0,093	0,385	5,191	0,010	0,220
CIC serum, units	1,44	2,25	1,36	0,86	1,56	0,050	0,726	1,229	0,346	0,301

Table 3

Summary of Stepwise Analysis for Variables, ranked by criterion Lambda

Variables currently in the model	F to enter	p-level	$\Lambda$	F-value	p-value
Uric Acid Clearance, mL/min	69,21	10 <sup>-6</sup>	0,12347	69,21	10 <sup>-6</sup>
SPD T3 Entropy	3,321	0,020	0,09149	21,91	10 <sup>-6</sup>
Uric Acid Urine, mM/L	2,807	0,039	0,07019	14,15	10 <sup>-6</sup>
SPD C4- $\alpha$ , %	2,497	0,060	0,05495	10,96	10 <sup>-6</sup>
Cortisol, nM/L	3,245	0,023	0,04008	9,583	10 <sup>-6</sup>
LF/HF HRV Ratio	2,116	0,100	0,03209	8,388	10 <sup>-6</sup>
SPD P4- $\beta$ , %	1,837	0,145	0,02625	7,502	10 <sup>-6</sup>
Frequency- $\theta$ , Hz	2,494	0,062	0,02001	7,058	10 <sup>-6</sup>
Potassium Excretion, mM/24h	2,357	0,075	0,01534	6,709	10 <sup>-6</sup>
SPD O1- $\theta$ , %	1,890	0,138	0,01225	6,338	10 <sup>-6</sup>
Catalase, $\mu$ M/L-h	1,980	0,124	0,00963	6,071	10 <sup>-6</sup>
C-Reactive Protein, $\mu$ g/L	1,960	0,128	0,00752	5,859	10 <sup>-6</sup>
Laterality- $\theta$ , %	1,675	0,185	0,00602	5,628	10 <sup>-6</sup>
BP diastolic, mmHg	3,594	0,018	0,00388	5,844	10 <sup>-6</sup>
Phosphate Excretion, mM/24h	3,454	0,022	0,00250	6,058	10 <sup>-6</sup>
CIC serum, units	2,091	0,113	0,00185	5,996	10 <sup>-6</sup>
Urea Excretion, mM/24h	3,171	0,033	0,00119	6,204	10 <sup>-6</sup>
Uricosuria, mM/24 h	2,155	0,108	0,00086	6,200	10 <sup>-6</sup>
SPD C3- $\delta$ , %	1,845	0,158	0,00063	6,139	10 <sup>-6</sup>
CD4 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes, %	1,590	0,216	0,00048	6,030	10 <sup>-6</sup>
Diene conjugates, E <sup>232</sup> /mL	1,347	0,289	0,00038	5,874	10 <sup>-6</sup>
SPD C4- $\beta$ , %	2,997	0,047	0,00023	6,162	10 <sup>-6</sup>
Magnesium Excretion, mM/24h	2,158	0,118	0,00015	6,264	10 <sup>-6</sup>
Glucose, mM/L	1,337	0,299	0,00011	6,136	10 <sup>-6</sup>
SPD C3- $\beta$ , %	2,133	0,127	0,00007	6,271	10 <sup>-6</sup>
(VLF+LF)/HF HRV Ratio	1,724	0,201	0,00005	6,298	10 <sup>-6</sup>
Creatininuria, mM/24h	1,075	0,408	0,00004	6,106	10 <sup>-6</sup>

astolic BP.

Instead, 11 variables (Table 4), primarily UAFE, despite their obvious discriminative ability, were left out of the model, which, as shown

in previous studies by our group, is due to the duplication/excess of discriminative information contained in these variables.

Next, the 27-dimensional space of discriminant variables transforms into 4-dimensional space of a canonical roots. For Root 1  $r^* = 0,988$  (Wilks'  $\Lambda = 0,00004$ ;  $\chi^2_{(108)} = 276$ ;  $p < 10^{-6}$ ), for Root 2  $r^* = 0,970$  (Wilks'  $\Lambda = 0,0016$ ;  $\chi^2_{(78)} = 175$ ;  $p < 10^{-6}$ ), for Root 3  $r^* = 0,942$  (Wilks'  $\Lambda = 0,027$ ;  $\chi^2_{(50)} = 98$ ;  $p < 10^{-4}$ ), and for Root 4  $r^* = 0,874$  (Wilks'  $\Lambda = 0,237$ ;  $\chi^2_{(24)} = 39$ ;  $p = 0,028$ ). The first root contains 60,9 % of discriminative opportunities, the second 23,1 %, the third 11,4 %, and the last 4,6 % only, therefore will be ignored in the future.

Table 5 presents raw and standardized coefficients for discriminant variables, which are used for the calculation of the discriminant root values for each person, which enables the visualization of each patient in the information space of the roots (Fig. 6).

The localization in the extreme right zone of the axis of the first root of the members of the **C-FE2-** cluster reflects the maximum decrease in them, together with FEUA and UA Urine, SPD of LF band HRV, asymmetry of theta-rhythm and Cholecystokinetics, on the one hand, in combination with the maximum increase in the serum level of C-RP, CIC, Glucose and Cortisol for the sample — on the other hand (Fig. 3 and Table 6).

The localization in the extreme lower zone of the axis of the second root of the members of the **C2-FE-** cluster reflects the maximum decrease in them, together with UA Clearance and Excretion, firstly, Diuresis and

Standardized and Raw Coefficients and Constants for Variables

Variables currently in the model	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uric Acid Clearance, mL/min	-1,271	1,502	0,686	-0,783	0,925	0,422			
SPD T3 Entropy	0,331	0,279	-0,071	2,191	1,842	-0,469			
Uric Acid Urine, mM/L	-2,631	-0,736	2,208	-2,173	-0,608	1,824			
SPD C4-α, %	1,754	0,032	-0,484	0,166	0,003	-0,046			
Cortisol, nM/L	3,089	0,576	-1,640	0,013	0,002	-0,007			
LF/HF HRV Ratio	-0,467	1,461	-0,427	-0,089	0,277	-0,081			
SPD P4-β, %	-4,814	1,065	2,630	-0,462	0,102	0,253			
Frequency-θ, Hz	1,852	2,166	0,378	1,391	1,626	0,284			
Potassium Excretion, mM/24h	-2,627	-0,373	0,889	-0,055	-0,008	0,019			
SPD O1-θ, %	1,254	-0,234	-0,633	0,314	-0,059	-0,158			
Catalase, μM/L-h	-1,095	4,037	1,563	-0,023	0,084	0,032			
C-Reactive Protein, μg/L	0,052	1,930	0,463	0,057	2,121	0,509			
Laterality-θ, %	2,416	1,686	-0,961	0,053	0,037	-0,021			
BP diastolic, mmHg	1,891	1,217	-0,699	0,221	0,142	-0,082			
Phosphate Excretion, mM/24h	-1,243	-0,646	0,189	-0,074	-0,038	0,011			
CIC serum, units	0,246	0,844	0,447	0,012	0,042	0,022			
Urea Excretion, mM/24h	-1,729	-0,348	1,296	-0,012	-0,002	0,009			
Uricosuria, mM/24 h	1,900	-0,721	-2,777	2,593	-0,984	-3,790			
SPD C3-δ, %	1,301	-1,640	-0,094	0,062	-0,078	-0,004			
CD4 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes, %	1,313	-0,646	-0,898	0,264	-0,130	-0,181			
Diene conjugates, E <sup>232</sup> /mL	-2,778	2,223	2,142	-22,60	18,08	17,42			
SPD C4-β, %	2,002	-0,883	-2,844	0,159	-0,070	-0,226			
Magnesium Excretion, mM/24h	0,496	-0,863	-0,531	0,264	-0,458	-0,282			
Glucose, mM/L	1,289	-0,529	-1,124	1,176	-0,483	-1,025			
SPD C3-β, %	3,634	-3,623	-1,935	0,277	-0,276	-0,148			
(VLF+LF)/HF HRV Ratio	-0,861	0,602	1,279	-0,084	0,059	0,125			
Creatininuria, mM/24h	0,163	0,629	0,527	0,049	0,190	0,159			
			Constants	-1,469	1,483	1,713			
			Eigenvalues	42,36	16,04	7,909			
			Cumulative proportions	0,609	0,840	0,954			

Table 5

diastolic BP, and blood level of CD4<sup>+</sup> Th-lymphocytes. Secondly, this cluster differs from the others in the maximum decrease in LF/HF and (VLF+LF)/HF ratios of HRV, SPD of theta-rhythm in O1 locus and beta-rhythm in P4 locus as well as in systolic BP and serum level of Diene conjugates, combined with the maximal increase in the activity of both antioxidant enzymes, as well as the rightward shift of the lateralization of theta rhythm.

The delimitation of **COFE-** and **C2+FE-** clusters occurs along the third root axis according to the polar changes in the frequency of theta rhythm and SPD of beta rhythm in C4 and C3 loci, on the one hand, as well as SPD of delta rhythm in C3 and C4 loci — on the other hand.

In general, in the information space of the three discriminant roots, all 5 clusters are very clearly delimited, which is documented by the calculation of Mahalanobis distances (Table 7).

The same discriminant parameters, by using the coefficients and constants of the classification functions (Table 8), allow identifying the belonging of one or another person to one or another cluster with 100 % accuracy (Table 9).

## Discussion

The results obtained are the first systematic description of the polyvariance of the responses of clearance and fractional excretion of uric acid to balneotherapy in patients with chronic pyelonephritis in the remission phase. The identification of five qualitatively distinct clusters confirms the conceptual position of the authors regarding the inadmissibility of averaging group effects of therapeutic intervention with-

Correlations Variables-Canonical Roots, Means of Roots and Z-scores of Variables

Variables currently in the model	Correlations Variables-Roots			C0	C2+	C+	C2-	C-
	R 1	R 2	R 3	FE- (7/1)	FE- (8/1)	FE0 (12/3)	FE- (3/3)	FE2- (4/2)
Root 1 (60,9 %)				-5,5	-4,6	-2,1	9,3	10,2
FE UA				-1,33 ± 0,60	-0,74 ± 0,48	-0,06 ± 0,37	-1,66 ± 0,45	-4,78 ± 4,06
UA Urine	-0,09	-0,07	-0,01	-0,59 ± 0,35	0,35 ± 0,53	-0,19 ± 0,20	-1,34 ± 0,61	-4,34 ± 2,35
SPD LF HRV				1,16 ± 1,05	-0,14 ± 0,76	0,77 ± 0,52	-1,28 ± 1,63	-2,35 ± 1,88
Asymmetry-θ				0,09 ± 0,67	0,01 ± 0,39	0,44 ± 0,36	-0,39 ± 0,21	-1,81 ± 0,71
CCK				1,37 ± 0,89	1,58 ± 0,45	1,79 ± 0,45	-0,60 ± 0,96	-1,17 ± 0,31
C-RP	0,02	0,05	-0,05	-0,48 ± 0,21	-0,59 ± 0,46	-0,36 ± 0,34	-0,57 ± 0,56	0,59 ± 0,27
CIC serum	0,03	0,09	0,04	0,26 ± 0,22	0,42 ± 0,28	-0,50 ± 0,40	0,34 ± 0,43	0,74 ± 0,34
Glucose	0,04	-0,02	-0,08	-0,62 ± 0,61	-0,49 ± 0,40	-0,01 ± 0,43	0,30 ± 0,26	0,94 ± 0,70
Cortisol	0,06	-0,04	-0,09	-1,05 ± 0,70	0,18 ± 0,48	0,81 ± 0,56	1,34 ± 0,78	1,48 ± 0,80
Root 2 (23,1%)				2,28	3,35	-3,87	-3,76	5,37
UA Clearance	-0,34	0,18	-0,48	0,09 ± 0,21	3,70 ± 0,41	0,95 ± 0,13	-6,11 ± 0,99	-2,05 ± 0,38
Uricosuria	-0,28	0,14	-0,41	0,18 ± 0,16	3,10 ± 0,44	0,83 ± 0,17	-3,69 ± 0,58	-1,40 ± 0,44
Urea Excretion	-0,11	0,12	-0,22	0,61 ± 0,40	3,54 ± 0,66	0,98 ± 0,47	-2,30 ± 0,73	0,54 ± 0,64
Diuresis				0,64 ± 0,20	2,41 ± 0,25	1,20 ± 0,22	-1,76 ± 0,55	0,76 ± 0,31
Chloride Excr				-1,31 ± 1,54	1,99 ± 0,95	-0,65 ± 0,96	-1,80 ± 1,84	1,54 ± 1,27
Sodium Excret				-1,20 ± 1,18	1,52 ± 0,73	-0,64 ± 0,71	-1,73 ± 1,52	1,17 ± 0,70
Creatininuria	-0,10	0,08	-0,09	0,78 ± 0,58	1,27 ± 0,22	0,51 ± 0,20	-1,09 ± 0,21	0,01 ± 0,48
SPD T3 Entrop	-0,01	0,12	-0,02	-0,09 ± 0,41	1,00 ± 0,71	-1,17 ± 0,35	-1,03 ± 0,75	0,26 ± 0,22
Potassium Excr	-0,04	0,05	-0,04	0,42 ± 0,50	1,70 ± 0,71	-0,05 ± 0,95	-1,06 ± 0,72	-0,17 ± 1,03
Magnesium Ex	-0,03	0,03	-0,16	-0,38 ± 0,64	1,69 ± 0,35	0,94 ± 0,49	-0,84 ± 0,96	0,76 ± 0,71
BP diastolic	-0,04	0,06	-0,08	0,04 ± 0,33	1,00 ± 0,52	0,03 ± 0,33	-0,80 ± 0,48	-0,03 ± 0,62
CD4 <sup>+</sup> T-help	-0,02	0,00	-0,14	-0,39 ± 0,44	0,99 ± 0,69	0,80 ± 0,42	-0,62 ± 0,26	0,41 ± 0,48
Phosphate Excr	-0,04	-0,02	-0,10	0,95 ± 0,74	2,15 ± 0,55	2,29 ± 0,74	0,02 ± 0,89	0,76 ± 0,60
LF/HF HRV	-0,05	0,07	-0,08	0,02 ± 1,00	0,33 ± 0,95	-0,31 ± 0,47	-3,67 ± 1,66	0,18 ± 0,49
(VLF+LF)/HF	-0,02	0,04	-0,06	-0,64 ± 0,88	-0,67 ± 0,83	-0,37 ± 0,67	-2,81 ± 0,97	0,35 ± 1,10
SPD O1-θ r	-0,04	0,04	-0,09	0,23 ± 0,45	0,20 ± 0,74	0,43 ± 0,22	-1,11 ± 0,39	0,38 ± 0,35
SPD P4-β r	-0,06	-0,03	-0,15	-0,69 ± 0,37	0,45 ± 0,46	0,39 ± 0,15	-1,16 ± 0,53	-0,66 ± 0,37
BP systolic				-0,40 ± 0,14	0,40 ± 0,31	0,13 ± 0,21	-0,49 ± 0,27	-0,15 ± 0,37
Diene conjugate	-0,05	0,05	-0,09	-0,06 ± 0,05	0,21 ± 0,09	0,06 ± 0,06	-0,15 ± 0,04	-0,13 ± 0,13
Laterality-θ	0,04	-0,03	0,10	0,04 ± 0,19	-1,78 ± 0,70	-0,33 ± 0,29	0,36 ± 0,15	0,06 ± 0,60
SOD Erythrocyt				0,50 ± 0,22	-0,59 ± 0,38	0,01 ± 0,22	0,73 ± 0,22	0,56 ± 0,64
Catalase Serum	0,02	0,05	0,06	0,05 ± 0,23	0,07 ± 0,32	-0,29 ± 0,20	0,83 ± 0,27	0,23 ± 0,37
Root 3 (11,4 %)				4,56	-2,18	-1,62	2,76	-1,53
SPD C4-β r	-0,03	0,01	-0,15	-0,98 ± 0,54	1,53 ± 0,42	0,19 ± 0,25	-0,59 ± 0,64	-0,32 ± 0,58
SPD C3-β r	-0,04	-0,02	-0,12	-0,81 ± 0,54	1,01 ± 0,55	0,33 ± 0,26	-0,58 ± 0,66	-0,57 ± 0,52
Frequency-θ	0,05	0,06	-0,03	-0,57 ± 0,58	0,64 ± 0,34	-0,57 ± 0,29	0,61 ± 0,26	0,51 ± 0,36
SPD C4-α r	0,04	0,07	-0,05	-0,44 ± 0,17	0,65 ± 0,22	-0,38 ± 0,24	0,46 ± 0,25	0,39 ± 0,34
SPD C3-δ r	0,01	-0,02	0,10	0,78 ± 0,51	-1,40 ± 0,45	0,10 ± 0,30	0,04 ± 0,64	0,18 ± 0,62
SPD C4-δ r				1,07 ± 0,47	-1,39 ± 0,36	0,34 ± 0,30	-0,12 ± 0,55	-0,23 ± 0,72
SPD C4-δ a				1,05 ± 0,53	-4,36 ± 1,58	1,12 ± 0,97	0,81 ± 1,05	-0,73 ± 0,98

Table 6

Excretion of Urea, Chloride, Sodium, Creatinine, Potassium, Magnesium, and Phosphate as well as Entropy of SPD in T3 locus EEG,

regarding the inadmissibility of averaging group effects of therapeutic intervention with-

Table 7  
 Squared Mahalanobis Distances between Clusters of changes (above diagonal) and F-values (df = 27,1) and p-levels (below diagonal)

Clusters of changes	C2- FE-	C2+ FE-	C- FE2-	C+ FE0	C0 FE-
C2-FE- (3/3)	0	269	120	161	272
C2+FE- (8/1)	12,0 10 <sup>-6</sup>	0	242	70	58
C-FE2- (4/2)	4,45 0,003	10,7 10 <sup>-5</sup>	0	238	296
C+FE0 (12/3)	8,54 10 <sup>-6</sup>	4,86 0,002	12,6 10 <sup>-5</sup>	0	88
C0FE- (7/1)	11,5 10 <sup>-6</sup>	3,05 0,019	12,5 10 <sup>-5</sup>	5,66 0,001	0

Table 8  
 Coefficients and Constants for Classification Functions for Clusters

Clusters of changes in Uric Acid Clearance&Fractional Excretion	C2- FE-	C2+ FE-	C- FE2-	C+ FE0	C0 FE-
Variables currently in the model	p =,136	p =,205	p =,136	p =,341	p =,182
Uric Acid Clearance, mL/min	-13,57	1,840	-7,422	-6,410	4,584
SPD T3 Entropy	30,90	15,41	21,80	-16,56	-15,20
Uric Acid Urine, mM/L	-13,61	3,310	-35,68	-2,190	12,92
SPD C4-α, %	1,649	-0,417	2,238	0,129	-0,710
Cortisol, nM/L	0,125	-0,009	0,186	-0,001	-0,076
LF/HF HRV Ratio	-2,471	1,135	0,220	-1,223	0,289
SPD P4-β, %	-5,499	0,436	-5,738	-1,071	2,706
Frequency-θ, Hz	6,681	-2,578	20,33	-11,62	-4,619
Potassium Excretion, mM/24h	-0,504	0,119	-0,739	0,019	0,277
SPD O1-θ, %	3,072	-0,928	4,606	1,090	-1,347
Catalase, μM/L-h	-0,627	0,124	-0,046	-0,539	0,255
C-Reactive Protein, μg/L	-9,045	2,714	6,778	-13,30	2,721
Laterality-θ, %	0,284	-0,109	0,850	-0,167	-0,254
BP diastolic, mmHg	1,651	-0,021	3,430	-0,591	-0,980
Phosphate Excretion, mM/24h	-0,326	0,372	-1,008	0,293	0,384
CIC serum, units	-0,074	-0,056	0,244	-0,304	0,052
Urea Excretion, mM/24h	-0,060	0,044	-0,187	-0,009	0,072
Uricosuria, mM/24 h	23,67	-0,711	40,28	16,45	-22,06
SPD C3-δ, %	1,052	-0,342	0,430	0,386	-0,333
CD4 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes, %	3,404	-0,317	3,280	1,232	-1,598
Diene conjugates, E <sup>232</sup> /mL	-292,3	65,24	-245,5	-131,4	165,6
SPD C4-β, %	1,581	-0,016	2,420	1,061	-1,319
Magnesium Excretion, mM/24h	4,541	-1,003	2,058	3,021	-2,456
Glucose, mM/L	15,66	0,865	14,23	4,770	-8,546
SPD C3-β, %	4,681	-0,426	2,467	1,729	-1,828
(VLF+LF)/HF HRV Ratio	-1,427	-0,450	-1,051	-0,655	0,758
Creatininuria, mM/24h	-0,435	-0,551	1,075	-1,378	0,600
Constants	-80,63	-21,68	-84,99	-22,46	-15,66

Table 9

**Classification Matrix**

Group	Rows: Observed classifications Columns: Predicted classifications					
	Percent Correct	C2-FE- p=,13636	C2+FE- p=,20455	C-FE2- p=,13636	C+FE0 p=,34091	C0FE- p=,18182
C2-FE-	100	6	0	0	0	0
C2+FE-	100	0	9	0	0	0
C-FE2-	100	0	0	6	0	0
C+FE0	100	0	0	0	15	0
C0FE-	100	0	0	0	0	8
Total	100	6	9	6	15	8

out taking into account individual variability of response.

The most common cluster C+FE0 (34.5 % of patients) is characterized by a moderate increase in clearance in the absence of significant changes in fractional excretion. From a pathophysiological point of view, this indicates a predominantly glomerular mechanism of increased uraturia — an increase in glomerular filtration with relatively stable tubular transport. This option is the most favorable clinically.

Cluster C2+FE" (20.5 %) demonstrates the most pronounced uraturic response — a significant increase in clearance combined with increased excretion of most electrolytes

and urea. The characteristic increase in diastolic blood pressure and an increase in the relative SBP of the beta rhythm in the central EEG loci may reflect activation of the sympatho-adrenal system.

Cluster C0FE" (18.2 %) is interesting pathophysiologically: the absence of significant changes in clearance with a moderate decrease in fractional excretion may indicate a predominantly tubular mechanism — increased reabsorption of urate in the proximal tubules with relatively stable glomerular filtration.

Clusters C2"FE" and C"FE2" (13.6 % each) represent potentially unfavorable reaction variants. Cluster C2"FE" is characterized by the maximum decrease in HRV indices LF/HF and (VLF+LF)/HF, which indicates a pronounced suppression of sympathetic tone. Cluster C"FE2" is characterized by an increase in the levels of C-

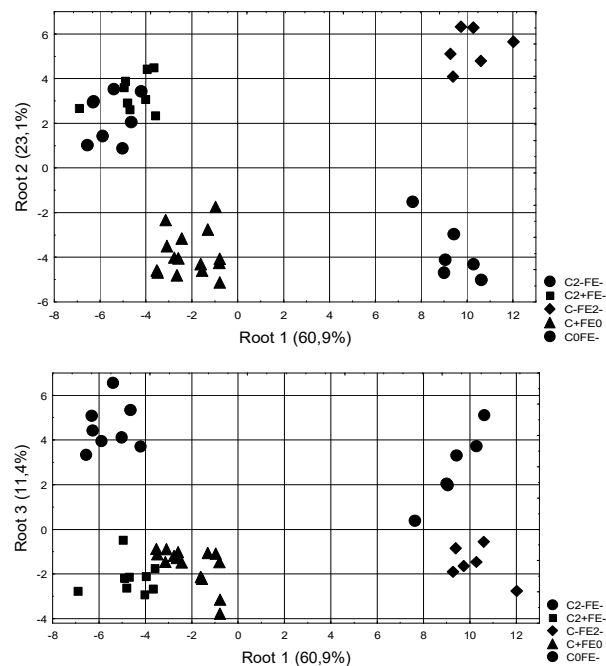


Fig. 6. Scattering of individual values of the discriminant roots of patients from different clusters of changes in uric acid clearance&fractional excretion (see also Fig. 4)

reactive protein and CIC, which may indicate the activation of the inflammatory process.

An important theoretical contribution is the confirmation of the concept of the neuro-endocrine-immune complex as an integrative system for the regulation of renal functions. The inclusion of EEG (9 variables), HRV (2), immunological (2) parameters in the discriminant model, along with metabolic and hormonal parameters, indicates that the renal response to balneotherapy is a systemic response of the entire neuro-endocrine-immune complex.

Cortisol was the most powerful discriminant in the model, emphasizing the central role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in regulating the renal response to balneotherapy.

Study limitations: relatively small sample size (44 patients) with uneven distribution across clusters (6–15 patients); lack of a control group; single-center design; 100 % classification accuracy requires confirmation by cross-validation; gender imbalance (34 men and 10 women).

Despite these limitations, the identified five clusters of reactions can serve as the basis for developing an algorithm for personalized balneotherapy prescription and timely detection of adverse response options for correction of treatment tactics.

### Conclusion

1. In patients with chronic pyelonephritis in the remission phase, the response to the standard course of balneotherapy at the Truskavets resort is multivariate — the method of iterative k-means clustering revealed five qualitatively distinct clusters of changes in clearance and fractional excretion of uric acid, which fundamentally differ in direction, magnitude, and pathophysiological content of the reactions.
2. Uric acid clearance and fractional excretion respond to balneotherapy factors independently of each other — the overall correlation between their changes is weak, reflecting the relative autonomy of glomerular filtration and tubular transport of urate.

3. The most common response is a moderate increase in clearance in the absence of significant changes in fractional excretion (cluster C+FE0, 34.5 %), accompanied by an increase in diuresis, phosphate excretion, and antioxidant enzyme activity.
4. A significant increase in clearance combined with a moderate decrease in fractional excretion (cluster C2+FE", 20.5 %) is accompanied by a maximum increase in diuresis and excretion of urea, chlorides, sodium, potassium, magnesium, and phosphates, as well as normalization of EEG entropy in the temporal locus.
5. A significant decrease in clearance combined with a significant decrease in fractional excretion (cluster C"FE2", 13.6 %) is characterized by a maximum increase in the levels of C-reactive protein, CIC, glucose, and cortisol, indicating activation of the stress response and inflammatory process.
6. Each of the five clusters is accompanied by a specific pattern of changes in the parameters of the neuro-endocrine-immune complex and metabolism, which includes 9 EEG parameters, 2 HRV parameters, 2 immunological parameters, 9 metabolic parameters, as well as cortisol and diastolic blood pressure.
7. Discriminant analysis using 27 variables allows identifying each patient's belonging to the corresponding cluster with 100 % accuracy; the first three canonical roots explain 60.9 %, 23.1 %, and 11.4 % of the discriminant possibilities.
8. The unique clinical case of patient Dr with abnormally high FEUA (87.5 %), which completely normalized after a course of taking Naftusya bioactive water, demonstrates the powerful regulatory potential of balneotherapy and emphasizes the importance of preserving "outlier" values in the analysis.
9. Among the parameters of the neuro-endocrine-immune complex, the leading regulatory role is played by the indicators of the autonomic nervous system (SPD LF HRV) and the central nervous system

(EEG), while changes in most metabolic indicators are mainly consequential.

- The results obtained justify the need to transition from an averaged group to an individualized cluster approach when prescribing and assessing the effectiveness of balneotherapy in patients with chronic pyelonephritis.

### Acknowledgment

We express sincere gratitude to colleagues from sanatorium "Moldova" for help in conducting this investigation.

### Accordance To Ethics Standards

Tests in patients are conducted in accordance with positions of Helsinki Declaration 1975, revised and complemented in 2002, and directive of National Committee on ethics of scientific researches. During realization of tests from all participants the informed consent is got and used all measures for providing of anonymity of participants.

### References

- Aldenderfer MS & Blashfield RK. Cluster analysis (Second printing, 1985) [transl. from English in Russian]. In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva. Finansy i Statistika; 1989: 139-214.
- Andreyeva LI, Kozhemyakin LA, Kishkun AA. Modification of the method for determining the lipid peroxide in the test with thiobarbituric acid [in Russian]. *Laboratornoye Delo*. 1988; 11: 41-43.
- Anscombe FJ. Graphs in Statistical Analysis. *American Statistician*. 1973; 27: 17-21.
- Babelyuk VY, Popovych IL, Gozhenko AI, Dubkova GI, Kozyavkina OV, Korolyshyn TA, Babelyuk NV, Kovbanyuk MM, Fihura OA, Dobrovolskyi YG, Zukow W, Yanchij RI. Gas Discharge Visualization (Electrophotonic Imaging, Kirlianography). Theoretical and Applied Aspects. Odessa Feniks; 2023: 186. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7535880>
- Baevsky R. & Chernikova A. Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods. *Cardiometry*. 2017; 10: 66-76. doi: 10.12710/CARDIOMETRY.2017.10.6676
- Berntson GG, Bigger JT jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufman PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van der Molen MW. Heart Rate Variability: Origines, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34: 623-648. doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x
- Biletsky SV & Gozhenko AI. Hypoxic-hypercapnic training in cardiology. Chernivtsi: 2007.
- Chatterjee S. & Firat A. Generating Data with Identical Statistics but Dissimilar Graphics: A Follow up to the Anscombe Dataset. *American Statistician*. 2007; 61 (3): 248-254. doi: 10.1198/000313007X220057
- Chebanienko OI, Flyunt IS, Popovych IL, Balanovskiy VP, Lakhin PV. Water Naftussya and Water-salt Exchange [in Ukrainian]. Kyiv: Naukova dumka; 1997: 141.
- Dubinina YY, Yefimova LF, Sofronova LN, Geronimus AL. Comparative analysis of the activity of superoxide dismutase and catalase of erythrocytes and whole blood from newborn children with chronic hypoxia [in Russian]. *Laboratornoye Delo*. 1988; 8: 16-19.
- Flyunt VR, Flyunt I-SS, Fil' VM, Kovbasnyuk MM, Hryvna R, Popel SL, Zukow W. Relationships between caused by drinking of bioactive water Naftussya changes in urine lithogenicity and neuro-humoral-immune factors in humans with their abnormalities. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (3): 11-30.
- Gavrilov VB, Mishkorudnaya MI. Spectrophotometric determination of plasma levels of lipid hydroperoxides [in Russian]. *Laboratornoye Delo*. 1983; 3: 33-36.
- Goryachkovskiy AM. *Clinical Biochemistry* [in Russian]. Odessa: Astroprint; 1998: 608.
- Gozhenko AI. Functional-metabolic continuum [in Russian]. *Journal of NAMS of Ukraine*. 2016; 22 (1): 3-8.
- Gozhenko AI, Korda MM, Popadynets OO, Popovych IL. Entropy, Harmony, Synchronization and Their Neuro-Endocrine-Immune Correlates [in Ukrainian]. Odessa Feniks; 2021: 232.
- Gozhenko, A, Zantaraia, T, Zukow, W. „Falling values”: artifacts or source of unique information? Drastically low electrical conductivity of acupuncture points is accompanied by significant deviations of EEG, HRV, immunity, metabolism and GDV parameters. *Quality in Sport*. 2024; 17: 51006. <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2024.17.004>
- Gozhenko AI, Ishchenko VS. Neuro-endocrine regulation of the clearance of uric acid. *VA=8: <>@AL:>W <548F8=8*. 2025; 1 (106): 41-51.
- Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE. *Circulation*. 1996; 93 (5): 1043-1065. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043
- Hozhenko AI, Kravchuk AV, Nikitenko OP, Moskalenko OM, Sirman VM. Funktsional'nyi nyrkovyi rezerv. Functional renal reserve [in Ukrainian]. Odessa: Feniks; 2015: 180.
- Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18 (6): 34. doi: 10.1007/s11926-016-0587-7.

21. Ishchenko VS, Anchev AS, Ivanov DD, Zukow W. Peculiarities of metabolic and autonomic-endocrine accompaniments of urate-losing/retaining kidneys. *Quality in Sport*. 2024; 16: 51441-51441. doi.org/10.12775/QS.2024.16.51441
22. Ishchenko VS, Anchev AS. Peculiarities of neuro-endocrine-immune accompaniments of urate-losing/retaining kidneys. *Actual Problems of Transport Medicine*. 2024; 4 (78): 77-85.
23. Klecka WR. Discriminant Analysis [trans. from English in Russian] (Seventh Printing, 1986). In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva: Finansy i Statistika; 1989: 78-138.
24. Korda MM, Gozhenko AI, Popovych IL, Klishch IM, Bombushkar IS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow WA, Smaglyi VS. Neurotropic, Hormonal and Immunotropic Activity of Uric Acid. Monograph. Ternopil': Ukrmedknyha; 2024: 206. doi.org/10.5281/zenodo.10990426
25. Korolyuk MA, Ivanova MI, Mayorova IG, Tokarev VYe. The method for determining the activity of catalase [in Russian]. *Laboratornoye Delo*. 1988; 1: 16-19.
26. Kulchynskiy AB, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 2. Correlations between parameters EEG, HRV and Phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6 (10): 377-401. doi.org/10.5281/zenodo.163221
27. Lapovets LYe & Lutsyk BD. Handbook of Laboratory Immunology [in Ukrainian]. Lviv; 2004: 173.
28. Lukovych YuS, Popovych AI, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Popovych IL. Neuroendocrine and immune support of the diuretic effect of balneotherapy at the Truskavets resort [in Ukrainian]. *Kidneys*. 2015; 2 (12): 7-14.
29. Makarenko YeV. A comprehensive definition of the activity of superoxide dismutase and glutathione reductase in red blood cells in patients with chronic liver disease [in Russian]. *Laboratornoye Delo*. 1988; 11: 48-50.
30. Marfiyan OM, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovbasnyuk MM, Yavors'kyi OV, Zukow W, Popovych IL. Neuroendocrine-immune and metabolic accompaniments of cholecystokinetic effects of balneotherapy on spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5 (5): 21-30.
31. Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *Korean J Intern Med*. 2020; 35 (6): 1291-1304. doi: 10.3904/kjim.2020.410.
32. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, Ruibal A, Herrero-Beites AM. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum*. 2002; 47 (6): 610-613. doi: 10.1002/art.10792.
33. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Kanbay M, Ortiz A. Potential dangers of serum urate-lowering therapy. *Am J Med*. 2019; 132: 457-467. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.010.
34. Popadynets O, Gozhenko A, Badyuk N, et al. Interpersonal differences caused by adaptogen changes in entropies of EEG, HRV, immunocytogram, and leukocytogram. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020; 20 (Suppl.2): 982-999. doi: 10.7752/jpes.2020.s2139.
35. Popovych IL, Gozhenko AI, Korda MM, Klishch IM, Popovych DV, Zukow W (editors). *Mineral Waters, Metabolism, Neuro-Endocrine-Immune Complex*. Odessa Feniks; 2022: 252.
36. Popovych IL, Kozyavkina NV, Barylyak LG, Vovchyna YV, Voronych-Semchenko NM, Zukow W, Tsybryla VV. Variants of changes in blood pressure during its three consecutive registrations. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12 (4): 365-375. doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.032
37. Puig JG, Torres RJ, de Miguel E, S6nchez A, Bail6n R, Banegas JR. Uric acid excretion in healthy subjects: a nomogram to assess the mechanisms underlying purine metabolic disorders. *Metabolism Clinical & Experimental*. 2012; 61: 512-518. doi: 10.1016/j.metabol.2011.08.00
38. Ruzhylo SV, Tserkovnyuk AV, Popovych IL. Acetotropic Effects of Balneotherapeutic Complex of Truskavets spa [in Ukrainian]. Kyiv.Computerpress; 2003: 131.
39. Shannon CE. A mathematical theory of information. *Bell Syst Tech J*. 1948; 27: 379-423.
40. Shin DH. To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2019; 38: 257-259. doi: 10.23876/j.krcp.19.074.
41. Shaffer F & Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017; 5: 258. PMID: 29034226.
42. ĩukow X & Zavidnyuk YV. Glomerular filtration and diuresis are related to the state of lipids peroxidation in female rats exposed to water-salt loads accompanied by chronic stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (12): 481-491. http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.12.039

*Вперше надійшла до редакції 18.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні  
редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.853-092.9:612.821.3:615.837

DOI: <https://zenodo.org/records/20358585>

## АКТИВНЕ УНИКНЕННЯ ТА ДИСКРИМІНАТИВНА ЗДАТНІСТЬ ПРИ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОВОМУ КІНДЛІНГУ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ПУЛЬСУЮЧОГО УЛЬТРАЗВУКУ

*Первак М.П.*

*Одеський національний медичний університет*

*e-mail: mykhailo.pervak@onmedu.edu.ua*

## ACTIVE AVOIDANCE AND DISCRIMINATIVE ABILITY IN PENTYLENETETRAZOLE KINDLING UNDER THE APPLICATION OF LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND

*Pervak M.P.*

*Odesa National Medical University*

*Author information*

*Первак М.П. (Pervak M.P.) <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>*

### Summary/Резюме

Cognitive impairment in epilepsy patients requires alternative compensation approaches. The purpose of the study is to study active avoidance and novel object recognition in PTZ-kindled rats under low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS). Kindled rats failed 7/10 avoidance tests ( $P < 0.001$ ). LIPUS restored reactions to 4-6/10 ( $P < 0.01$ ). Discrimination index (DI) in kindled rats dropped by 42.5% ( $P < 0.001$ ). LIPUS increased DI by 42.2% compared to sham group ( $P = 0.0015$ ). LIPUS corrective effects are likely mediated by neurogenesis activation and neuroinflammation suppression, effectively restoring learning processes. Thus, transcranial LIPUS eliminates cognitive deficits in rats with chronic epilepsy syndrome.

**Key words:** *kindling, epilepsy, LIPUS, active avoidance, cognitive impairment.*

Порушення когнітивних функцій у хворих на епілепсію супроводжуються резистентністю до фармакотерапії, що робить пошук альтернативних підходів актуальним завданням. Метою роботи є вивчення активного уникнення та розпізнавання нових об'єктів щурами із ПТЗ-кіндлінгом за умов впливу низькоінтенсивним пульсуючим ультразвуком (НІПУ). Кіндлінгові щури не реагували на 7 із 10 подразнень на електродній підлозі ( $P < 0,001$ ). Застосування НІПУ забезпечило реакції уникнення на 4-6 із 10 подразнень ( $P < 0,01$  порівняно з хибним впливом). Індекс дискримінації (ІД) у кіндлінгових щурів знижувався порівняно до контролю на 42,5% ( $P < 0,001$ ). На тлі НІПУ ІД перевищував показник групи хибного впливу на 42,2% ( $P = 0,0015$ ). Корируючий вплив НІПУ може бути пов'язаний із активацією нейрогенезу та пригніченням нейрозапалення. Відновлення здатності до навчання підтверджує терапевтичний потенціал ультразвукової модуляції. Отже, НІПУ усуває порушення когнітивних функцій у щурів

із хронічним епілептичним синдромом, відновлюючи навички активного уникнення та дискримінації об'єктів.

**Ключові слова:** кіндлінг, епілепсія, НІПУ, активне уникнення, когнітивні порушення.

Епілепсія є тяжким захворюванням головного мозку, на яку в Світі хворіє близько 70 млн., а протягом року нові випадки реєструють у 50 пацієнтів на 100,000 населення [8]. Наслідки захворювання, особливо у випадку резистентності до фармакотерапії та прогресивному характері перебігу, включають нейробіологічні, когнітивні, психологічні порушення, а також соціальну дезадаптацію.

Скронева форма епілепсії є найбільш поширеною формою захворювання і зустрічається у 40% серед дорослих, хворих на епілепсію, а при вогнищевих формах - у 60-66% [9]. Виразні когнітивні порушення, в особливості порушення навчання, відтворення навичок є найбільш характерними проявами міжпадових когнітивних порушень саме при скроневої епілепсії порівняно до інших форм захворювання, які пов'язані із залученням до патогенезу структур гіпокампу, розвитку гіпокампулярного склерозу [14]. В той же час, ПТЗ-індуковані кіндлінгові судоми дозволяють адекватно моделювати порушення когнітивних функцій притаманних скроневої формі епілепсії [11].

Встановлено протисудомну ефективність впливу низькоінтенсивним пульсуючим ультразвуком (НІПУ) на каїнат-індуковані судоми [13], а також у відношенні до корекції депресії при ПТЗ-індукованому кіндлінгу [1-3]. В роботі [7] на моделях судинної деменції, а також деменції при хворобі Альцгеймера, які відтворювали відповідно білатеральним стенозуванням сонних артерій, а також використанням трансгенних мишей лінії 5XFAD, визначено ефективність відновлення когнітивних функцій при впливі НІПУ (1,875/ МГц, 6,0/ кГц, 32 цикли) на півкулі мозку мишей.

На обох моделях встановлено по-

кращення відтворення поведінкових навичок в тестах з використанням Y-подібного лабіринту та пасивного уникнення, а також покращення кровотоку в мозковій тканині [7]. Визначено ефективність відновлення процесів навчання у щурів із модельованим застосуванням сполук алюмінію синдромом Альцгеймера за умов застосування НІПУ [15].

В механізмах реалізації ефектів НІПУ на діяльність нейронів важливими є попередження реакції активації мікроглії, як типового патологічного процесу формування нейрозапалення [19]. Визначено, що подібний вплив на функціональний стан мікроглії мозку пов'язаний із гальмуванням MAPK-NF-κB сигнального шляху [12]. Однак до останнього часу не проводились дослідження впливу НІПУ на стан когнітивних функцій у щурів із модельованим застосуванням ПТЗ хронічним епілептичним синдромом.

Тому метою дослідження було вивчення активного уникнення, а також розпізнавання нових об'єктів щурами із ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов застосування транскраніального впливу низькоінтенсивним пульсуючим ультразвуком.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження провели на 39 статевозрілих щурах лінії Вістар (віком три місяці). Тварини знаходились за стандартних умов віварію Одеського національного медичного університету при постійній температурі 23°C, 60% вологості, 12-годинній зміні освітлення, вільним доступом до води та стандартною дієтою.

Експериментальні процедури виконували відповідно до вимог Гельсінської декларації (Directive 86/609/EEC) та вимог Національного Інституту Здоров'я США щодо поводження з експериментальними тваринами. Протокол дослідження схвалено Комісією з Біоетики Одеського на-

ціонального медичного університету (Протокол № 1, 14.03.2022).

ПТЗ-індукований кіндлінг моделювали за раніше описаною методикою [1]. PTZ (P6500, Sigma-Aldrich, США) розчиняли в 0,9% NaCl ex tempore і застосовували внутрішньочеревинно (в/очер) дозою 35,0 мг/кг щодобово протягом 21 дня. Щурам групи контролю (інтактні тварини) щодобово вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCl.

Транскраніальний вплив здійснювали однократно протягом п'яти діб за раніше описаною методикою [1-3]. Щури фіксували в стереотаксичному апараті СЕЖ-5, з метою анестезії застосовували в/очер кетамін дозою 80,0 мг/кг у поєднанні з ксилазином дозою 10,0 мг/кг. Використовували наступні параметри НІПУ: 1,5 МГц, інтенсивність 30 мВт/см<sup>2</sup>, загальна тривалість сеансу складала 20,0 хв - по 10,0 хв на ліву та праву півкулі. Щурам груп контролю здійснювали хибні впливи НІПУ.

Активне уникнення у щурів досліджували за методикою [4]. В якості умовно-рефлекторного сигналу використовували звуковий сигнал частотою 1000 Гц та силою 50 дБ, який поєднували із подразненням підшкірки кінцівок тварин на електродній підлозі електричним струмом (90 В). Захищена від подразнення площадка слугувала місцем активного уникнення. Навчальні сеанси проводили тричі на добу протягом двох тижнів. Визначали число позитивних уникнень на послідовні 10 подразнень.

Тест розпізнавання нових об'єктів проводили за методикою [16]. Після попереднього 30-хвилинного ознайомлення тварин з полем (65 Ч 65 см<sup>2</sup>, висота 45 см), в якому відбувалось спостереження, проводили перше тренувальне випробування, під час якого в полі розміщували два однакових об'єкти, і щур вільно досліджував їх протягом 5 хвилин. Через годину проводили друге випробування, в якому один об'єкт був замінений на інший, а досліджуваність оцінювали про-

тягом 5 хвилин. Результати дослідження - індекс дискримінації (ІД) вираховували як відсоток часу, проведеного з новим об'єктом, по відношенню до загального часу спостереження.

Щурів розподілили в наступні експериментальні групи:

- Інтактні щури з щодобовим застосуванням 0,9% фізіологічного розчину NaCl (n=9).
- Інтактні щури з щодобовим застосуванням 0,9% фізіологічного розчину NaCl з хибними впливами НІПУ (n=8);
- Щури з розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом (n=7);
- Щури з розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом та впливом НІПУ- (n=7).
- Щури з розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом та впливом НІПУ-(n=8).

Проведення тестування поведінки здійснювали на наступну добу після п'ятого сеансу НІПУ.

Статистичний аналіз було проведено із використанням програмного пакету SPSS для Windows (SPSS Inc., версія 21.0, США). Для порівняння показників активного уникнення застосовували критерій Kruskal-Wallis з post-hoc Dunn тестом, а для показника дискримінації нових об'єктів застосовували метод ANOVA з post-hoc Tukey's HSD тестом. Відмінності приймалися як статистично значущі при  $P < 0,05$ . Результати представлені як середня величина з середньоквадратичним відхиленням ( $M \pm SD$ ).

### Результати досліджень та їх обговорення

Порівняння відтворюваності реакції уникнення щурів на умовний сигнал визначило наявність достовірних відмінностей між групами при  $H=21,577$ ,  $df=4$ ;  $P=0,00024$ . При цьому якщо в групі інтактних щурів активне уникнення на сім і вище умовних подразнень із 10 спостерігалась у 7 із 9 щурів (77,8%), в групі інтактних щурів (контроль) тільки у 2 із 8 (25%) щурів реєструвались реакції уникнення

( $P < 0,05$ ) (Табл. 1).

Таблиця 1

Активне уникнення у щурів із судомами за умов застосування неінвазивного транскраніального впливу низькоінтенсивним пульсуючим ультразвуком

Групи спостереження	Число тестувань з позитивними реакціями активного уникнення										P (Kruskal Wallis+ Dunn)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1 Контроль - введення 0,9 % NaCl (n = 9)	-	-	-	-	-	2	3	2	2	-	-
2 Контроль+ хибний вплив НІПУ (n = 8)	-	-	-	-	3	3	2	-	-	-	P <sub>2</sub> - P <sub>1</sub> = 0,0333
3 Кіндлінг (n = 7)	-	-	1	3	2	1	-	-	-	-	P <sub>3</sub> - P <sub>1</sub> = 0,0006
4 Кіндлінг + хибний вплив НІПУ (n = 7)	-	1	2	1	2	1	-	-	-	-	P <sub>4</sub> - P <sub>1</sub> = 0,000 P <sub>4</sub> — P <sub>2</sub> = 0,0416
5 Кіндлінг + вплив НІПУ (n = 8)	-	-	-	1	4	3	-	-	-	-	P <sub>5</sub> - P <sub>4</sub> = 0,0082

Примітка: показник "P" наведений тільки для статистично підтвердженої достовірності відмінностей між відповідними групами.

Кіндлінгові щури не реагували на 7 і вище електричними подразненнями, що було достовірно менше порівняно до контролю ( $P < 0,001$ ). За умов застосування хибних подразнень НІПУ у 3 із 7 щурів реакції уникнення реєструвались не вище від 3 подразнень із 10, що було достовірно менше порівняно як до групи контролю з в/очер застосуванням фізіологічного розчину NaCl ( $P < 0,001$ ), так і порівняно до групи контролю з хибним впливом НІПУ ( $P < 0,05$ ) (Табл. 1).

На тлі транскраніального впливу НІПУ всі досліджувані тварини демонстрували реакції уникнення на 4-6 подразнень електричним струмом із 10, що достовірно перевищувало показник в групі кіндлінгових щурів із хибними впливами ( $P < 0,01$ ) (Табл. 1).

Порівняння виразності ІД визначило наявність статистичних відмінностей між групами при  $F = 13,306$ ;  $df = 4$ ;  $P = 0,000$ . Спостерігалось достовірне зниження досліджуваного показника в групі контролю з хибним впливом НІПУ (група II) - на 25,1% ( $P = 0,019$ ) (Рис. 1). ІД у кіндлінгових щурів (група III) зменшувався порівняно до контролю (група I) на 42,5% ( $P < 0,001$ ); при хибних впливах НІПУ (група IV) порівняно з інтактним контролем (група I) зменшення складало 51,1% ( $P < 0,001$ ).

Крім того, ІД кіндлінгових щурів з хибним впливом НІПУ (група IV) зменшувався порівняно до контролю з хибним застосуванням НІПУ (група II) на 34,6% ( $P = 0,024$ ). На тлі транскраніального застосування НІПУ ІД перевищував показник в групі кіндлінгових щурів із хибним застосуванням НІПУ на 42,2% ( $P = 0,0015$ ), а також був вищим на 32,0% порівняно до кіндлінгових щурів (група III) ( $P = 0,0226$ ) (Рис. 1).

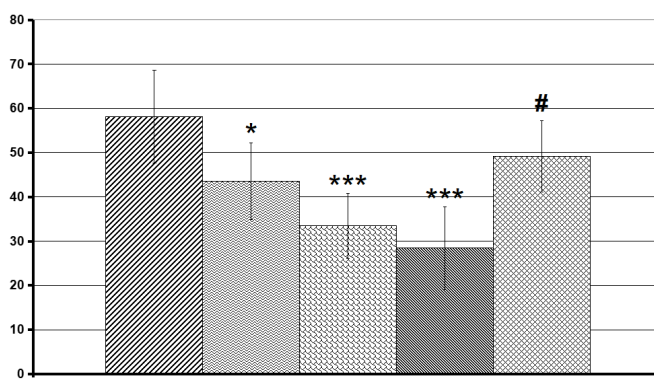


Рис. 1. Показник індексу дискримінації (ІД) у щурів з розвиненим кіндлінгом на тлі застосування НІПУ.

Примітки: по вісі абсцис: I-контроль (введення 0,9 % фізіологічного розчину NaCl); II- контроль + хибні впливи НІПУ; III- розвинений кіндлінг; IV- розвинений кіндлінг + хибні впливи НІПУ; V- розвинений кіндлінг+ НІПУ.

\*- $P < 0,05$  та \*\*\*-  $P < 0,001$  порівняно до контролю (група I); #- $P < 0,05$  порівняно до групи IV (ANOVA+Neman-Keuls тест).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що відтворення умовнорефлекторної реакції активного уникнення у щурів із розвиненим ПТЗ-кіндлінгом зменшується порівняно до контролю. На тлі застосування хибних впливів - п'яти-добового застосування кетамінової анестезії, спостерігається достовірне гальмування формування реакцій уникнення як у відповідній групі контролю, так і виразна тенденція до подальшого посилення гальмування у щурів із розвиненим кіндлінгом. Важливим є отриманий результат відновлення здатності навчання кіндлінгових щурів на тлі транскраніальних впливів НІПУ. При цьому здатність щурів до реагування на больові подразнення перевищувала таку в групі кіндлінгових щурів із хибним впливом НІПУ ( $P < 0,01$ ) і не відрізнялась від досліджуваного показника в групах контролю ( $P > 0,05$ ).

Можливими механізмами здійснен-

ня коригуючого впливу НІПУ у відношенні до порушення когнітивних функцій є зростання активності ендотеліальних клітин - збільшення імуногістохімічної активності CD-31- позитивних, клітин - прекурсорів олігодендроцитів (Olig2 - позитивних) на моделі деменції судинного генезу [7]. Також визначено, що під впливом НІПУ (1,875/ МГц, 6,0/ кГц, 32 циклу) зростає ІІа-1 позитивна імунореактивність мікроглії та знижується вміст амілоїду-в на моделі хвороби Альцгеймера. На обох моделях значно зростає вміст РНК, а також експресія ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) та нейротрофінів. Причому, позитивні впливи НІПУ були відсутні у мишей з відсутністю генів які кодують eNOS [7]. Також важливим механізмом відновлення когнітивних функцій є активація нейрогенезу в структурах гіпокампу (зубчаста звивина) [18].

Слід зазначити, що ефекти посилення порушень навчання кетаміном пояснюються здатністю препарату посилювати тривожність при його застосуванні в низьких дозах -2,5 мг/кг [10], а при збільшенні дози препарату до 80,0 мг/кг виникають виразні порушення навчання на тлі нейродегенеративних змін в структурах гіпокампу [17]. Причому повторні застосування кетаміну викликають зростання зазначених порушень, зокрема підвищення тривожної поведінки щурів [5, 6]. Тобто, наведені порушення, викликані кетаміном є характерними для моделі хронічного епілептичного синдрому, викликаного методом ПТЗ-кіндлінга. Позитивний ефект НІПУ за подібної умови співпадіння патогенезу кетамін-викликаного та кіндлінг-індукованого порушень свідчать щодо перспективи дослідження НІПУ в якості екстреної медичної допомоги при отруєнні кетаміном.

#### Висновки

1. У щурів із розвиненим кіндлінгом здатність до навчання умовнорефлекторним реакціям активного уникнення знижується. Застосування повторної кетамінової анестезії гальмує формування навички уникнення як в

групі контролю (хибний вплив НІПУ) у щурів із ПТЗ-кіндлінгом.

2. Здатність до розпізнавання нових об'єктів зменшується у щурів із ПТЗ-кіндлінгом. Кетамінова анестезія викликає зниження індексу дискримінації у щурів групи контролю.
3. Транскраніальні впливи НІПУ відновлюють здатність до формування активного уникнення а також підвищують розпізнавання нових об'єктів щурами із сформованим кіндлінгом.

#### References/Література

1. Первак М.П. Особливості плавальної поведінки щурів із хронічним епілептичним синдромом на тлі транскраніального застосування низькоінтенсивного пульсуючого ультразвуку. Вісник морської медицини. 2026; №1(110): 158-164 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.19372993>
2. Первак М.П. Особливості періоду постнападової депресії у кіндлінгових щурів на тлі транскраніального застосування низькоінтенсивного пульсуючого ультразвуку. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2026; 25 (1): 45-53. <http://doi.org/10.24061/1727-0847.25.1.2026.05>
3. Первак М.П., Єгоренко О.С., Букреєва Н.І., Кащенко О.А., Ляшенко С.Л. Особливості поведінки щурів з пентилентетразол-індукованим епілептичним синдромом у відкритому полі та тесті вимушеного плавання за умов транскраніального впливу низькоінтенсивним пульсуючим ультразвуком. Перспективи та інновації науки. 2026; 2(60): 2497-2508. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-2\(60\)-2497-2508](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2497-2508)
4. Погоріла ІВ. Вплив похідного пептидамідобензофенону та діазепаму на поведінку активного уникнення щурів у післясудомному періоді. Інтегративна антропологія. 2011; 1(17): 61-64.
5. Acevedo J., Mugarura N.E., Welter A.L., Johnson E.M, Siegel J.A The Effects of Acute and Repeated Administration of Ketamine on Memory, Behavior, and Plasma Corticosterone Levels in Female Mice, Neuroscience. 2023; 512: 99-109, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.12.002>
6. Amorim M., J.Bravo, A.I. Silva, C.J.Alves, P.R.R. Monteiro, A.Magalhães, T.Summavielle. Repeated exposure to ketamine in adolescent rats results in persistent anxiety in the adulthood. Journal of Drug and Alcohol Research. 2018; 7: 236060, <http://doi.org/10.4303/jdar/236060>

7. Eguchi K., Shindo T., Ito K., Ogata T., Kurosawa R., Kagaya Y., Monma Y., Ichijo S., Kasukabe S., Miyata S., Yoshikawa T., Yanai K., Taki H., Kanai H., Osumi N., Shimokawa H. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia - Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase. *Brain Stimulation*. 2018; 11 (5): 959-973, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.012>.
8. Fiest KM, KM Sauro, S Wiebe, SB Patten, CS Kwon, J Dykeman, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies *Neurology*. 2017; 88(3): 296-303 10.1212/WNL.0000000000003509
9. Fisher RS, JH Cross, JA French, N Higurashi, E Hirsch, FE Jansen, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 522-530 10.1111/epi.13670
10. Guevara MA, Garcna Menéndez SM, Barrutieta-Arberas I, Romanowicz EA, Landa de Gargiulo AI, Lafuente JV, Gargiulo PB. Effect of Acute Administration of Different Ketamine Doses on Anxiety and Metabolic Activity of the Amygdala in Rats. *Neuropsychobiology*. 2025; 1-8. <http://doi.org/10.1159/000547982>.
11. Hakan S., Oguz Y., Serkan E., Erkanli S.G. A dataset for oxytocin loaded nanoparticles and their effects on pentylenetetrazole-kindling model of male rats. *Mendeley Data*, 2022; 3, <http://doi.org/10.17632/vrpw86vx8f.3>
12. Hsiao N.-J., Lee C.-Y., Ke C.-H., Wu C.-H., Chen S.-F., Yang F.-Y. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Attenuates Neuroinflammation and Preserves Synaptic Integrity by Modulating Microglial Polarization Through the MAPK-NF-κB Pathway After Traumatic Brain Injury. *The FASEB Journal*. 2025; 39(23): e71246, <https://doi.org/10.1096/fj.202502379R>
13. Hu Y., Wang Ze., Wu H. Preclinical Applications and Parameter Optimization of Low-Intensity Pulsed Ultrasound Therapy in Neurological Diseases: A Review. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2026; 52(4): 747-764. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2025.12.016>.
14. Levesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37(10): 2887-2899. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.011>
15. Lin, WT., Chen, RC., Lu, WW. et al. Protective effects of low-intensity pulsed ultrasound on aluminum-induced cerebral damage in Alzheimer's disease rat model. *Sci Rep*. 2015; 5: 9671. <https://doi.org/10.1038/srep09671>
16. Pírez-Silanes S, Martisova E, Moreno E et al. Novel Pitolisant-Derived Sulfonyl Compounds for Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25:799.
17. Wang J, Zhou M, Wang X, Yang X, Wang M, Zhang C, Zhou S, Tang N. Impact of ketamine on learning and memory function, neuronal apoptosis and its potential association with miR-214 and PTEN in adolescent rats. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99855. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0099855>
18. Wang W, Li Z, Yan Y, Wu S, Yao X, Gao C, Liu L, Yu Y. LIPUS-induced neurogenesis: A potential therapeutic strategy for cognitive dysfunction in traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2024; 371:114588. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114588>
19. Wang Y., Meng X., Zhang X., et al. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Alleviation of LPS-Induced Depression-Like Behavior via Microglial P2X4R Inhibition and BDNF/TrkB Pathway Activation. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2026; 32(2): e70786, <https://doi.org/10.1002/cns.70786>

*Вперше надійшла до редакції 28.02.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

## РОЛЬ СУРФАКТАНТНИХ ПРОТЕЇНІВ А(SP–A), В(SP–B) У ФОРМУВАННІ ЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ТВАРИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

**Заяць Л. М., Пасічник О. В.**

*Івано–Франківський національний медичний університет  
e-mail: patfisiology@ifnmu.edu.ua, opasichnyk@ifnmu.edu.ua*

## ROLE OF SURFACTANT PROTEINS A (SP–A) AND B (SP–B) IN THE DEVELOPMENT OF PULMONARY PATHOLOGY IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

**Zaiats L.M., Pasichnyk O.V.**

*Ivano–Frankivsk National Medical University*

### *Authors information*

*Заяць Л. М. (Zaiats L. M.)* <https://orcid.org/0000–0003–3265–1273>

*Пасічник О. В. (Pasichnyk O.V.)* <https://orcid.org/0009–0005–0272–2378>

### **Summary/Резюме**

The purpose of the study is to determine the pathogenetic role of SP–A and SP–B in the development of pulmonary pathology in animals with experimental acute pancreatitis (AP). The model of acute pancreatitis was induced by intraperitoneal administration of a 20% L–arginine solution (“Sigma” Chemical Co., USA) at a total dose of 5 g/kg with a one–hour interval. Animals in the control group received an equivalent dose of isotonic sodium chloride solution intraperitoneally. Serum levels of SP–A and SP–B were determined using enzyme–linked immunosorbent assay (ELISA) with “Rat ELISA Kits” (FineTest, China) 1, 6, 12, and 24 hours after L–arginine injection. To assess the significance of changes over time (1, 6, 12, and 24 hours) within each group, a nonparametric method for three or more related samples was used - Friedman analysis of variance (ANOVA) and Kendall’s coefficient of concordance. Biochemical analysis of blood serum demonstrated that animals with experimental acute pancreatitis exhibited increased levels of SP–A and SP–B at all stages of the experiment compared to the control group. Specifically, serum SP–A levels increased by 1.1 times after 1 hr, 2.2 times after 6 hrs, 3.8 times after 12 hrs, and 6.2 times after 24 hrs. At the same time, an increase in serum SP–B levels was observed: after 1 hr, SP–B concentration increased by 1.4 times, after 6 hrs by 1.7 times, after 12 hrs by 2.0 times, and after 24 hrs by 2.7 times compared to the control group. Experimental acute pancreatitis is accompanied by an increase in SP–A and SP–B levels in blood serum, indicating disruption of the ultrastructural organization of the components of the air–blood barrier. The severity of changes in the respiratory part of the lungs depends on the duration of exposure to the endogenous factor.

**Keywords:** *experimental acute pancreatitis, surfactant proteins A and B, pathophysiological mechanisms.*

Метою дослідження є встановлення патогенетичної ролі SP–A і SP–B у розвитку легеневої патології у тварин при експериментальному гострому панкреатиті (ГП).

Модель ГП відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 20 % розчину L-аргініну “Sigma” Chemical Co (USA) в сумарній дозі 5 г/кг з одногодинним інтервалом. Тварини контрольної групи отримували внутрішньоочеревинно еквівалентну дозу ізотонічного розчину натрію хлориду. У сироватці крові визначали вміст SP-A і SP-B методом імуноферментного аналізу з використанням наборів “Rat ELISA Kits” (“FineTest”, Китай) через 1, 6, 12, 24 год після ін’єкції розчину L-аргініну. Для оцінки достовірності змін показників у динаміці (1, 6, 12 та 24 год) у межах кожної групи використовували непараметричний метод для трьох і більше вибірок — дисперсійний аналіз Фрідмана та коефіцієнт конкордантності Кендала (Friedman ANOVA and Kendall Coefficient of Concordance). Проведені біохімічні дослідження сироватки крові показали, що у тварин з експериментальним ГП відмічається підвищення рівня SP-A і SP-B на всіх етапах експерименту відносно показників контрольної групи тварин. Зокрема рівень SP-A в сироватці крові зрі через 1 год у 1,1 раза, через 6 год – у 2,2 раза, через 12 год – у 3,8 раза, через 24 год – у 6,2 раза. Водночас спостерігалось зростання рівня SP-B у сироватці крові. Так, через 1 год концентрація SP-B зросла у 1,4 раза, через 6 год – 1,7 раза, через 12 год – 2,0 раза, через 24 год – у 2,7 раза порівняно з показниками контрольної групи тварин. Експериментальний гострий панкреатит супроводжується підвищенням вмісту SP-A і SP-B у сироватці крові, що вказує на порушення ультраструктурної організації компонентів аерогематичного бар’єру. Ступінь вираженості змін у респіраторному відділі легень залежить від тривалості дії ендогенного чинника.

**Ключові слова:** експериментальний гострий панкреатит, сурфактантні протеїни А і В, патофізіологічні механізми.

Протягом останніх років численними дослідженнями встановлено важливу роль сурфактанту легень (СЛ) в патогенезі захворювань органів дихання. [2, 3, 5, 8] Згідно літературних даних СЛ є білково-ліпідно-вуглеводний комплекс, який синтезується і секретується в альвеоли альвеолоцитами II типу. На частку білків припадає 10–20 %, ліпідів – 80–90 %, вуглеводів – 2 % [1, 6, 9, 11].

Сурфактантні протеїни представлені білками: SP-A (surfactant protein A, Н<sup>о</sup>5,3 %), SP-D (Н<sup>о</sup>0,6 %), SP-B (Н<sup>о</sup>0,7 %), SP-C (Н<sup>о</sup>0,4 %). SP-A є основним протеїном легеневого сурфактанту, який функціонує як в якості опсонізуючого агента, так і в якості імуномодулятора. SP-A також регулює продукцію оксиду азоту, прозапальних цитокінів, стимулює хемотаксис макрофагів, впливає на проліферацію клітин імунною відповіддю [4, 7, 12, 14].

Особливий науковий інтерес серед сурфактантних протеїнів викликає вивчення SP-B. Встановлено, що основною функцією SP-B є зниження поверхневого натягу в легенях, що дозволяє запобігти

злипання альвеол на піку видиху, а також сприяє рівномірному розподілу сурфактанту на поверхні альвеол [10, 15].

**Метою дослідження** є встановлення патогенетичної ролі сурфактантних протеїнів А та В у розвитку легеневої патології у тварин при експериментальному гострому панкреатиті.

**Матеріали і методи дослідження**

Дослідження виконано на 58 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г. Відповідно до дизайну експерименту тварин випадково розподілено на три групи: інтактну (n=10), контрольну (n=10) та дослідну з індукованим гострим панкреатитом (n=38). Модель гострого панкреатиту відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 20% розчину L-аргініну (“Sigma” Chemical Co., USA) у сумарній дозі 5 г/кг маси тіла з інтервалом 1 година між ін’єкціями [3]. Тваринам контрольної групи вводили еквівалентний об’єм ізотонічного розчину натрію хлориду.

Утримання лабораторних тварин і проведення експериментальних процедур

здійснювали відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006) та Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2013). Усі маніпуляції проводили під загальною анестезією тіопенталом натрію у дозі 60 мг/кг маси тіла. Забір крові для біохімічних досліджень здійснювали через 1, 6, 12 та 24 години після введення L-аргініну. Вміст сурфактантних протеїнів у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів “Rat ELISA Kits” (“FineTest” Китай,) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 10. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані представлені у вигляді середнього значення та стандартної похибки серед-

нього ( $M \pm m$ ). Для порівняння показників між незалежними групами використовували параметричний t-критерій Стьюдента. Аналіз змін показників у часі (1, 6, 12 та 24 години) в межах дослідної групи здійснювали за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана (Friedman ANOVA) з розрахунком коефіцієнта конкордантності Кендала, що обумовлено повторними вимірюваннями одних і тих самих об'єктів у динаміці. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що у тварин на тлі змодельованого ГП відмічається підвищення у сироватці крові вмісту SP-A на всіх етапах експерименту порівняно з показниками контрольної групи тварин (табл. 1, рис. 1).

Статистично достовірної різниці між показниками інтактної та контрольної групи тварин не виявлено.

Встановлено, що вміст SP-A у сироватці лабораторних шурів через 1 год після моделювання ГП перевищував ідентичний показник контрольної групи тварин у 1,1 раза ( $p < 0,001$ ).

Через 6 год після початку експерименту рівень SP-A у сироватці крові зріс у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), порівняно з показниками контрольної групи тварин. Визначення рівня SP-A у сироватці крові через 12 год після змодельованого ГП, показало подальше різке зростання даного показника. Зокрема, рівень SP-A у сироватці крові перевищував аналогічний показник контрольної групи тварин у 3,8 раза ( $p < 0,001$ ).

Через 24 год після початку експерименту відмічається максимальне

Таблиця 1

Вміст SP-A (нг/мл) у сироватці крові білих шурів при експериментальному гострому панкреатиті

Група	1 год.		6 год.		12 год.		24 год.		$p_a$
	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$	
Дослід	33,94	1,04	67,29	1,00	116,53	1,84	188,51	1,62	< 0,001
Контроль	30,53 $\pm$ 0,55								
$p_k$	< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		
Інтактні	29,30 $\pm$ 0,28								

Примітки (в таблицях 1 і 2): 1.  $p_k$  – достовірність різниці між показниками дослідної та контрольної груп.

2.  $p_a$  – достовірність різниці між показниками в динаміці у межах дослідної групи.

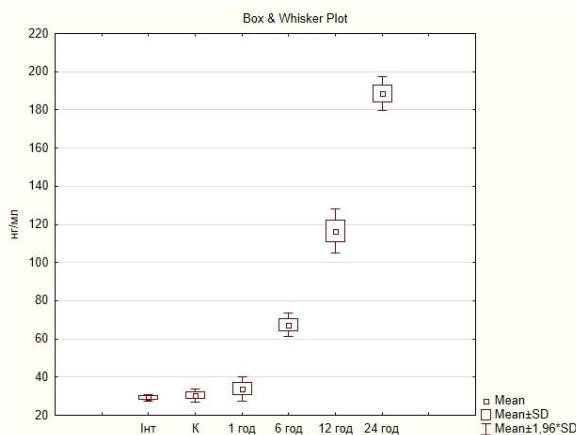


Рис. 1. Динаміка вмісту SP-A (нг/мл) у сироватці крові білих шурів під час експериментального гострого панкреатиту

Примітки (в рис. 1 і 2): групи тварин: Інт — інтактна; К — контрольна. 1, 6, 12, 24 — год дослідження.

Таблиця 2  
Вміст SP-B (нг/мл) у сироватці крові білих щурів при експериментальному гострому панкреатиті

Група	1 год.		6 год.		12 год.		24 год.		p <sub>d</sub>
	M	± m	M	± m	M	± m	M	± m	
Дослід	49,27	0,55	59,39	0,51	69,48	0,48	91,78	0,99	< 0,001
Контроль	34,25 ± 0,44								
p <sub>c</sub>	< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		
Інтактні	35,85 ± 0,17								

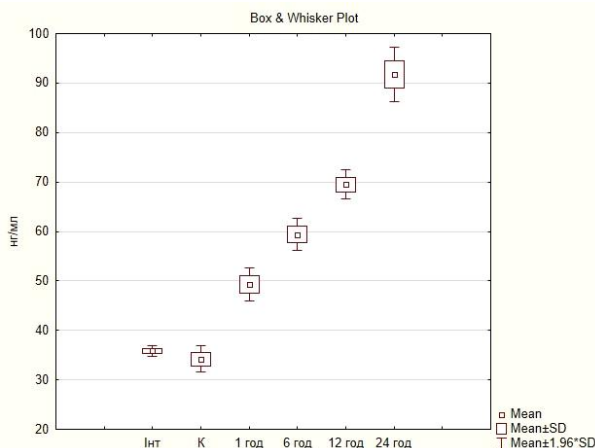


Рис. 2 Динаміка вмісту SP-B (нг/мл) у сироватці крові білих щурів під час експериментального гострого панкреатиту

збільшення SP-A у сироватці крові. На даний період дослідження вміст SP-A перевищував показники контрольної групи тварин у 6,2 раза.

Аналогічна тенденція змін на всіх етапах експерименту спостерігалася і при визначенні у сироватці крові SP-B (табл. 2, рис. 2).

Статистично достовірної різниці між показниками інтактною та контрольної групи тварин не виявлено.

Результати проведених досліджень показали, що за умов змодельованого ГП у сироватці крові експериментальних тварин через 1 год визначається збільшення рівня SP-B у 1,4 раза порівняно з показниками контрольної групи тварин. Через 6 год. дослідження рівень SP-B у сироватці крові зростав і перевищував дані контрольної групи в 1,7 раза. Зі збільшенням терміну дослідження (12 год) вміст SP-B у сироватці крові перевищував аналогічний показник контрольної групи тварин у 2,0 раза. Максимальне зростання SP-B у сироватці крові, на тлі змодельованого ГП, виявляється через 24 год. від початку дослідження. Встановле-

но, що рівень SP-B перевищував показники контрольної групи тварин у 2,7 раза.

Проведені дослідження показали, що за умов змодельованого ГП спостерігається істотне підвищення рівнів як гідрофільного SP-A, так і гідрофобного SP-B у сироватці крові та всіх етапах експерименту, у порівнянні з показниками контрольної групи тварин.

Отримані нами дані про зростання концентрації SP-A і SP-B у сироватці крові очевидно пов'язано з порушення структурної організації компонентів аерогематичного бар'єру і можуть розглядатися як прогностичні біомаркери ушкодження легень. Про зміни аналогічного характеру

свідчать результати досліджень ряду авторів, які вказують на підвищення вмісту СП у сироватці крові при інших патологічних станах [7, 16, 17].

Відзначимо, що порушення вмісту пептидних речовин набуває патогенетичної важливості при відтворенні гострого панкреатиту в щурів, що підтверджується позитивним впливом октреотиду в разі патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції запального ураження легеневої паренхіми [13].

### Висновки

Експериментальний гострий панкреатит супроводжується підвищенням рівнів SP-A і SP-B у сироватці крові, що відображає розвиток системних змін в організмі.

Визначені пептидергічні зміни в організмі тварин за модельних умов набувають патогенетичної значущості, що слід враховувати за умов складання методик комплексної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції запального ураження легеневої паренхіми.

### References/Література:

- Castillo-Sánchez JC, Cruz A, Páez-Gil J. Structural hallmarks of lung surfactant: lipid-protein interactions, membrane structure and future challenges. *Arch Biochem Biophys*. 2021; 703:108850. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108850>
- Chen Z, Dong X, Song Y, Lan B, Luo Y, Wen H, et al. Emodin: an alveolar macrophage protector in acute pancreatitis induced lung injury. *Int J Med Sci*. 2025; 22(9):2075–2087. <https://doi.org/10.7150/ijms.105965>
- Czaky L, Takács T, Varga IS, Hai DQ, Tiszlavicz L, Hegyi P, Mőndi Y, Matkovics B, Lonovics J. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis: inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. *J Physiol Paris*. 2000 Jan–Feb;94(1):43–50. doi: 10.1016/s0928-4257(99)00104-7.
- Daniher D, McCaig L, Ye Y, Veldhuizen R, Lewis J, Ma Y, et al. Protective effects of aerosolized pulmonary surfactant powder in a model of ventilator-induced lung injury. *Int J Pharm*. 2020; 583:119359. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119359>
- Depicolzuane L, Phelps DS, Floros J. Surfactant protein-A function: knowledge gained from SP-A knockout mice. *Front Pediatr*. 2022; 9:799693. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.799693>
- Dushianthan A, Grocott MPW, Murugan GS, Wilkinson TMA, Postle AD. Pulmonary surfactant in adult ARDS: current perspectives and future directions. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13:2964. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182964>
- Gao X, Qian P, Cen D, Hong W, Peng Q, Xue M. Synthesis of phosphatidylcholine in rats with oleic acid-induced pulmonary edema and effect of exogenous pulmonary surfactant on its de novo synthesis. *PLoS One*. 2018; 13(3):e0193719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193719>
- King SD, Chen SY. Recent progress on surfactant protein A: cellular function in lung and kidney disease development. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020; 319(2):C316–C320. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00195.2020>
- Lee KG, Greendyk RA, Goligher EC. Surfactant therapy for the treatment of acute respiratory distress syndrome: time to revisit? *J Appl Physiol*. 2026; 140(1):303–321. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00850.2025>
- Li XH, Fu JJ, Shi XJ, Zhang YN, Shao M, Yue SJ, et al. Sp1 mediated the inhibitory effect of glutamate on pulmonary surfactant synthesis. *PLoS One*. 2023; 18(8):e0289530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289530>
- Robichaud NAS, Khatami MH, Saika-Voivod I, Booth V. All-atom molecular dynamics simulations of dimeric lung surfactant protein B in lipid multilayers. *Int J Mol Sci*. 2019; 20:3863. <https://doi.org/10.3390/ijms20163863>
- Roeder F, Knudsen L, Schmiedl A. The expression of the surfactant proteins SP-A and SP-B during postnatal alveolarization of the rat lung. *PLoS One*. 2024; 19(3):e0297889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297889>
- Vastyanov RS, Stoyanov OM, Tertyshnyi SV, Babienko VV, Hruzevskiy OA, Talalayev KO. Et al. Impact of octreotide on lungs recovery in acute experimental caerulein-induced pancreatitis. *World of Medicine and Biology*. 2025; 1(91): 155-162. doi: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-155-162
- Wang J, Zheng P, Huang Z, Huang H, Xue M, Liao C, et al. Serum SP-A and KL-6 levels can predict the improvement and deterioration of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(1):315. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01336-y>
- Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, et al. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1060-y>
- Zaiats LM, Fedorchenko YUV. Patohenetychna rolN<sup>o</sup> surfaktantnoho proteyinu B u formuvanni lehenovoyi patolohiyi u tvaryn pry streptozototsynindukovanomu diabeti. *Medychna ta Klinichna Khimiya*. 2022; (4):27–31. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13568>
- Zaiats L, Fedorchenko Y. Surfaktantnyi protein A1 (SP-A1) – molekuliarnyi biomarker ushkodzhennia lehen pry eksperymentalnomu tsukrovomu diabeti. **Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny**. 2023; (4):105–109. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13505>

*Вперше надійшла до редакції 03.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні  
редакційної колегії після рецензування*

УДК 612.017.1+612.43+612.45+612.46+616-092.9

DOI: <https://zenodo.org/records/20358608>

## NEUROENDOCRINE-IMMUNE RELATIONSHIPS IN INTACT RATS

**Plyska<sup>1</sup> O.I., Vorobienko<sup>1</sup> A.A., Yanchij<sup>2</sup> R.I.**

<sup>1</sup>Mykhajlo Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine

[plys2005@ukr.net](mailto:plys2005@ukr.net); [a.a.vorobiinko@npu.edu.ua](mailto:a.a.vorobiinko@npu.edu.ua);

<sup>2</sup>OO Bohomolets' Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

[tas@biph.kiev.ua](mailto:tas@biph.kiev.ua)

## НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ У ІНТАКТНИХ ЦУРІВ

**Плиска<sup>1</sup> О.І., Воробієнко<sup>1</sup> А.А., Янчий<sup>2</sup> Р.І.**

<sup>1</sup>Український державний університет імені Михайла Драгоманова, Київ, Україна

[plys2005@ukr.net](mailto:plys2005@ukr.net); [a.a.vorobiinko@npu.edu.ua](mailto:a.a.vorobiinko@npu.edu.ua);

<sup>2</sup>ОО Інститут фізіології імені Богомольця НАН України, Київ, Україна

[tas@biph.kiev.ua](mailto:tas@biph.kiev.ua)

### Author information

Plyska<sup>1</sup> O.I. <https://orcid.org/0000-0001-7002-7637>

Vorobienko<sup>1</sup> A.A <https://orcid.org/0009-0008-4982-1551>

Yanchij<sup>2</sup> R.I. <https://orcid.org/0000-0001-7129-7698>

### Summary/Резюме

**Introduction and aim.** Previously, in the process of implementing the project “Sexual differences in the parameters of the neuroendocrine-immune complex and the state of neuroendocrine-immune relationships in intact rats and exposed to stressors and adaptogens”, we analyzed such relationships for the entire sample. The aim of this study is to analyze neuroendocrine-immune relationships in intact rats of both sexes.

**Material and methods.** We calculated the parameters of the HRV: Mode, Amplitude of the mode and Variational scope as markers of the circulating catecholamines, sympathetic and vagal tones respectively. Among endocrine parameters determined serum levels of main adaptation hormones such as Corticosterone, Aldosterone, Testosterone, Triiodothyronine, as well as Parathyroid hormone and Calcitonin. The percentage of lymphocyte populations and the parameters of phagocytosis by neutrophils and monocytes of *Staphylococcus aureus* were determined in the blood. The Thymus and Spleen were weighed and made smears-imprints for counting Thymocytogram and Splenocytogram.

**Results.** The canonical correlation between neuroendocrine and immune variables was analyzed. According to the levels of the coefficient of determination  $R^2$ , neuroendocrine factors were ranked in the following order: corticosterone (0.983), testosterone (0.869), catecholamines (0.846), sympathetic tone (0.845), triiodothyronine (0.833), PTH (0.748), vagal tone (0.641), calcitonin (0.641), and aldosterone (0.627).

**Conclusion.** There is a close canonical correlation between registered neuroendocrine factors and immunity parameters in intact rats.

**Keywords:** adaptation hormones, HRV, thymus, spleen, immunocytes of blood, phagocytosis, relationships, male and female rats.

**Вступ та мета.** Раніше, в процесі реалізації проекту «Статеві відмінності в параметрах нейроендокринно-імунного комплексу та стан нейроендокринно-імунних взаємозв'язків у інтактних щурів та за впливу стресорів і адаптогенів», ми проаналізували такі взаємозв'язки для всієї вибірки. Метою цього дослідження є аналіз нейроендокринно-імунних взаємозв'язків у інтактних щурів обох статей.

**Матеріали та методи.** Ми розраховували параметри ВСР: Моду, Амплітуду моди та Варіаційний розмах як маркери циркулюючих катехоламінів та симпатичного і вагусного тону відповідно. Серед ендокринних параметрів визначали рівні в сироватці крові основних адаптаційних гормонів, таких як кортикостерон, альдостерон, тестостерон, трийодтиронін, а також паратиреоїдного гормону та кальцитоніну. У крові визначали відсоток популяцій лімфоцитів та параметри фагоцитозу нейтрофілами та моноцитами золотистого стафілокока. Тимус та селезінку зважували та робили мазки-відбитки для підрахунку тимоцитограми та спленоцитограми.

**Результати.** Було проаналізовано канонічну кореляцію між нейроендокринними та імунними змінними. Відповідно до рівнів коефіцієнта детермінації  $R^2$ , нейроендокринні фактори були ранжовані в такому порядку: кортикостерон (0,983), тестостерон (0,869), катехоламіни (0,846), симпатичний тонус (0,845), трийодтиронін (0,833), ПТГ (0,748), вагусний тонус (0,641), кальцитонін (0,641) та альдостерон (0,627).

**Висновок.** Існує тісна канонічна кореляція між зареєстрованими нейроендокринними факторами та параметрами імунітету у інтактних щурів.

**Ключові слова:** адаптаційні гормони, ВСР, тимус, селезінка, імуніцити крові, фагоцитоз, взаємозв'язки, самці та самиці щурів.

## Introduction

Previously, in the process of implementing the project “Sexual differences in the parameters of the neuroendocrine-immune complex and the state of neuroendocrine-immune relationships in intact rats and exposed to stressors and adaptogens”, we analyzed such relationships for the *entire* sample (four groups) [1]. The aim of this study is to analyze neuroendocrine-immune relationships in *intact* rats of both sexes.

## Material and methods

### Ethics approval

All animals were kept in room having temperature  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , and relative humidity of 44-55% under 12/12 hours light and dark cycle with standard laboratory diet and water given *ad libitum*. Studies have been conducted in accordance with the rules and requirements of the “General Principles for the Work on Animals” approved by the I National Congress on Bioethics (Kyiv, Ukraine, 2001) and agreed with the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes” (Council of Europe No 123,

Strasbourg 1985), and the Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruelty” of 26.02.2006. The removal of animals from the experiment was carried out under light inhalation (ether) anesthesia by decapitation. The conduct of experiments was approved by the Ethics Committee of the Bohomolets’ Institute of Physiology.

### Study design and procedure

Initially, ECG under light ether anesthesia was recorded, by inserting needle electrodes under the skin of the paws. Right away the animals removed from the experiment by decapitation in order to remove the adrenal glands, thymus and spleen, as well as collect the maximum possible amount of blood in which was determined some endocrine and immune parameters.

Based on about 120 R-R intervals we calculated the parameters of the HRV: Mode (Mo), Amplitude of the mode (AMo) and Variational scope (MxDMn) as markers of the circulating Catecholamines, Sympathetic and Vagal tones respectively [2].

Among endocrine parameters determined serum levels of main adaptation hor-

mones such as Corticosterone, Aldosterone, Testosterone, Triiodothyronine, as well as Parathyroid hormone and Calcitonin (by ELISA with the use of analyzer “RT-2100C” and corresponding sets of reagents from “Alkor Bio”, XEMA Co, Ltd and DRG International Inc).

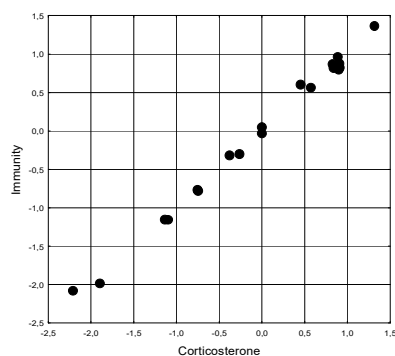
In addition, the thickness of the glomerular, fascicular, reticular and medullary zones of the adrenal glands was measured in smears under a microscope [3].

Among the immune parameters of the blood, first of all, analysis of Leukocytogram

Table 1

**Regression Summary for Corticosterone, nM/L**  
**R = 0.998; R<sup>2</sup> = 0.995; Adjusted R<sup>2</sup> = 0.983; F<sub>(14,5)</sub> = 78; p < 10<sup>-4</sup>**

N = 20		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(5)</sub>	p-level	
Variables	r			Intercept	18860	2373	7,95	0,0005
NK-Lymphocyt. of Blood, %	0,76	0,675	0,085	67,76	8,503	7,97	0,0005	
Fibroblastes of Spleen, %	0,53	-0,795	0,129	-109,9	17,82	-6,17	0,0016	
Microphages of Spleen, %	0,51	0,161	0,051	27,43	8,649	3,17	0,0248	
Microb. Count of Mon., B/Ph	0,41	0,309	0,096	85,09	26,47	3,21	0,0236	
Leukocytes of Blood, 10 <sup>9</sup> /L	0,37	-0,530	0,060	-33,99	3,865	-8,80	0,0003	
Entropy of Splenocytogram	0,37	-1,091	0,175	-9621	1541	-6,24	0,0015	
Endothelocyt. of Thymus, %	-0,76	0,700	0,173	72,74	17,99	4,04	0,0099	
Phagocyt. Index of Neutr., %	-0,75	-0,883	0,113	-36,47	4,673	-7,80	0,0006	
Entropy of Thymocytogram	-0,70	-2,123	0,206	-7229	702	-10,3	0,0001	
Epitheliocytes of Thymus, %	-0,67	2,054	0,183	95,51	8,509	11,2	0,0001	
Phagocytos. In. of Monoc., %	-0,54	-0,337	0,064	-26,88	5,069	-5,30	0,0032	
Lymphoblastes of Spleen, %	-0,54	-0,572	0,063	-122,3	13,52	-9,04	0,0003	
Lymphocytes of Spleen, %	-0,52	-1,743	0,232	-137,7	18,36	-7,50	0,0007	
Macrophages of Thymus	-0,35	1,008	0,068	195,3	13,21	14,8	10 <sup>-4</sup>	



R = 0.998; R<sup>2</sup> = 0.995;  $\chi^2_{(14)} = 59$ ; p < 10<sup>-6</sup>;  $\Lambda$  Prime = 0.005

Fig. 1. Scatterplot of canonical correlation between Corticosterone level (X-line) and Immune parameters (Y-line) in intact rats

(LCG), ie the percentage of lymphocytes (L), monocytes (M), eosinophils (Eo), basophils (Bas), rod-shaped (RN) and polymorphonuclear (PMNN) neutrophils was performed. Based on these data, the Entropy of the Leukocytogram (hLCG) was calculated according to the equation derived by Popovych [4,5,6] on the basis of the classical Shannon's [7] equation:

$$hLCG = - (L \cdot \log_2 L + M \cdot \log_2 M + Eo \cdot \log_2 Eo + Bas \cdot \log_2 Bas + RN \cdot \log_2 RN + PMNN \cdot \log_2 PMNN) / \log_2 6.$$

The percentage of theophylline-resistant (TR) and theophylline-susceptible (TS) T-lymphocytes, B-lymphocytes, plasma cells (Pla), natural killers (NK), and 0-lymphocytes were identified, as described in the manual [8].

For these components the Entropy of the Immunocytogram (hICG) was calculated by Popovych [4,5,6] equation:

$$hICG = - (TR \cdot \log_2 TR + TS \cdot \log_2 TS + B \cdot \log_2 B + Pla \cdot \log_2 Pla + NK \cdot \log_2 NK + 0L \cdot \log_2 0L) / \log_2 6.$$

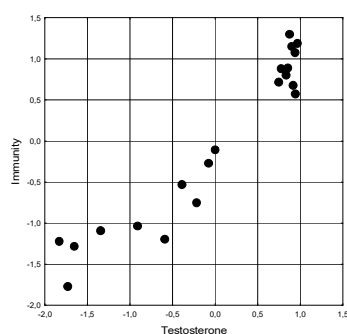
In addition, we tested the reaction of blast transformation of T-Lymphocytes to phytohemagglutinin [8].

About the condition of the phagocytic function of neutrophils (microphages) and monocytes (macrophages) were judged by the phagocytosis index (percentage of cells, in which found microbes), the mi-

Table 2

**Regression Summary for Testosterone, nM/L**  
**R = 0.954; R<sup>2</sup> = 0.911; Adjusted R<sup>2</sup> = 0.869; F<sub>(6,1)</sub> = 22.1; p < 10<sup>-5</sup>**

N = 20		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(13)</sub>	p-level	
Variables	r			Intercept	517	137	3,77	0,002
Lymphocytes of Thymus, %	-0,83	-0,729	0,161	-1,397	0,308	-4,53	0,001	
NK-Lymphocytes of Blood, %	-0,82	-0,489	0,129	-2,675	0,708	-3,78	0,002	
B-Lymphocytes of Blood, %	-0,54	-0,268	0,095	-1,547	0,545	-2,84	0,014	
Entropy of Splenocytogram	-0,50	-0,604	0,220	-290,3	105,7	-2,75	0,017	
Lymphocytes of Spleen, %	0,55	-0,606	0,242	-2,611	1,043	-2,50	0,026	
Phagocytosis In. of Monocyt., %	0,53	-0,391	0,138	-1,701	0,602	-2,83	0,014	



R = 0.954; R<sup>2</sup> = 0.911;  $\chi^2_{(6)} = 36$ ; p < 10<sup>-5</sup>;  $\Lambda$  Prime = 0.089

Fig. 2. Scatterplot of canonical correlation between Testosterone level (X-line) and Immune parameters (Y-line) in intact rats

crobial count (number of microbes absorbed by one phagocyte) and the killing index (percentage of dead microbes) for *Staphylococcus aureus* (ATCC N25423 F49). Based on these parameters, taking into account the absolute content of neutrophils and monocytes, their bactericidal capacity (BCC N&M) was calculated [3,9].

The Thymus and Spleen were weighed and made smears-imprints for counting Thymocytogram and Splenocytogram [9]. The components of the Thymocytogram (TCG) are lymphocytes (Lc), lymphoblastes (Lb), reticulocytes (Ret), macrophages (Mac), endotheliocytes (En), epitheliocytes (Ep), and Hassal's corpuscles (H). The Splenocytogram (SCG) includes lymphocytes (Lc), lymphoblastes (Lb), plasma cells (Pla), reticulocytes (R), macrophages (Ma), fibroblasts (F), microphages (Mi), and eosinophils (Eo) [9].

For them Shannon's Entropy was calculated too:  
 $hTCG = - (Lc \cdot \log_2 Lc + Lb \cdot \log_2 Lb + Ret \cdot \log_2 Ret + Mac \cdot \log_2 Mac + En \cdot \log_2 En + Ep \cdot \log_2 Ep + H \cdot \log_2 H) / \log_2 7;$   
 $hSCG = - (Lc \cdot \log_2 Lc + Lb \cdot \log_2 Lb + Pla \cdot \log_2 Pla + R \cdot \log_2 R + Ma \cdot \log_2 Ma + F \cdot \log_2 F + Mi \cdot \log_2 Mi + Eo \cdot \log_2 Eo) / \log_2 8.$

**Statistical analysis**

Statistical processing was performed using a software package "Microsoft Excell" and "Statistica 6.4 StatSoft Inc" (Tulsa, OK, USA).

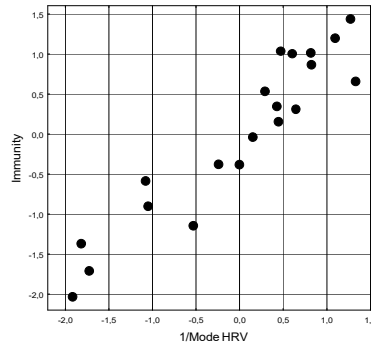
**Results and discussion**

At the first stage, a matrix of correlations was created between the registered neuro-endocrine factors, on the one hand, and the

Table 3

**Regression Summary for 1/Mode HRV**  
 R = 0.942; R<sup>2</sup> = 0.887; Adjusted R<sup>2</sup> = 0.846; F<sub>(5,1)</sub> = 22.0; p < 10<sup>-6</sup>

N = 20		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(14)</sub>	p-level
Variables	r			Intercpt	-598	99	6,05
Lymphocytes of Spleen, %	-0,75	0,579	0,129	6,953	1,545	4,50	0,0005
Phagocytosis In. of Neutroph., %	-0,69	0,287	0,116	1,804	0,728	2,48	0,027
Killing Index of Neutrophils, %	-0,54	0,360	0,100	2,563	0,716	3,58	0,003
Lymphoblastes of Spleen, %	-0,51	0,493	0,112	16,02	3,650	4,39	0,0006
Fibroblastes of Spleen, %	0,51	0,379	0,140	7,962	2,939	2,71	0,017

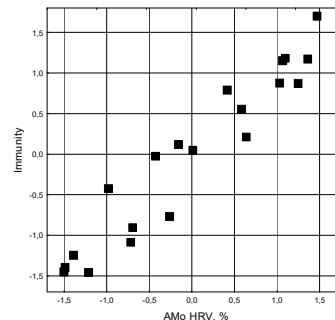


R = 0.942; R<sup>2</sup> = 0.887;  $\chi^2_{(5)} = 34$ ; p < 10<sup>-5</sup>;  $\Delta$  Prime = 0,113  
 Fig. 3. Scatterplot of canonical correlation between 1/Mode HRV (X-line) and Immune parameters (Y-line) in intact rats

Table 4

**Regression Summary for AMo HRV, %**  
 R = 0.958; R<sup>2</sup> = 0.918; Adjusted R<sup>2</sup> = 0.845; F<sub>(9,1)</sub> = 12.5; p = 0,0002

N = 20		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(10)</sub>	p-level
Variables	r			Intercpt	-2176	430	-5,06
Basophils of Blood, %	0,42	0,321	0,111	16,23	5,586	2,91	0,016
Plasmocytes of Blood, %	0,39	-0,379	0,172	-11,51	5,225	-2,20	0,052
Entropy of Splenocytogram	0,36	3,409	0,631	2154	399	5,40	0,0003
Thymus mass Index, mg/100g	0,30	0,588	0,111	1280	242	5,30	0,0003
Lymphocytes of Spleen, %	-0,43	2,365	0,522	13,39	2,954	4,53	0,0011
Reticulocytes of Thymus, %	-0,38	-0,344	0,121	-3,815	1,339	-2,85	0,017
Eosinophils of Spleen, %	-0,28	-0,933	0,211	-20,59	4,651	-4,43	0,0013
Plasmocytes of Spleen, %	-0,27	-1,124	0,194	-15,18	2,621	-5,79	0,0002
Phagocyt. Ind. of Monocytes, %	-0,27	0,605	0,205	3,462	1,171	2,96	0,014



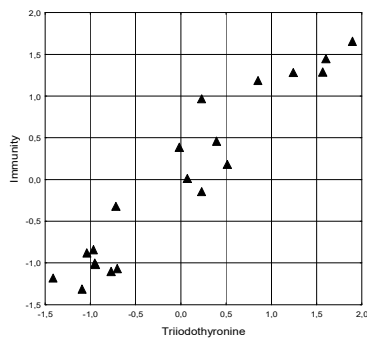
R = 0.958; R<sup>2</sup> = 0.918;  $\chi^2_{(9)} = 34$ ; p < 10<sup>-4</sup>;  $\Delta$  Prime = 0,082  
 Fig. 4. Scatterplot of canonical correlation between AMo HRV (X-line) and Immune parameters (Y-line) in intact rats

immunity parameters, on the other. Then, for each neuro-endocrine factor, a regression model was built by stepwise elimination until the maximum value of Adjusted R<sup>2</sup> was achieved.

The closest relationship was found between the morpho-functional parameters of immunocytes of the thymus, spleen, and blood and the serum level of corticosterone (Table 1 and Fig. 1).

**Regression Summary for Triiodothyronine, nM/L**  
R = 0.955; R<sup>2</sup> = 0.912; Adjusted R<sup>2</sup> = 0.833; F<sub>(9,1)</sub> = 11.6; p = 0.0003

N = 20		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(10)</sub>	p-level
Variables	r	Intercpt		41,5	7,1	5,89	0,0002
Fibroblastes of Spleen, %	-0,64	-0,504	0,151	-0,142	0,043	-3,34	0,0075
Monocytes of Blood, %	-0,41	-0,785	0,155	-0,189	0,037	-5,07	0,0005
Entropy of Leukocytogram	-0,37	0,493	0,171	5,787	2,001	2,89	0,0161
B-Lymphocytes of Blood, %	-0,36	-0,278	0,1067	-0,060	0,023	-2,61	0,0261
Rod-shaped Neutrophils, %	-0,28	-0,928	0,193	-0,564	0,117	-4,82	0,0007
Entropy of Splenocytogram	-0,27	-1,861	0,345	-33,47	6,201	-5,40	0,0003
Phagocytos. Ind. of Neutr., %	0,33	-0,300	0,136	-0,025	0,011	-2,21	0,0516
Lymphocytes of Spleen, %	0,29	-1,434	0,338	-0,231	0,054	-4,24	0,0017
Eosinophils of Spleen, %	0,26	0,430	0,137	0,270	0,086	3,13	0,0107

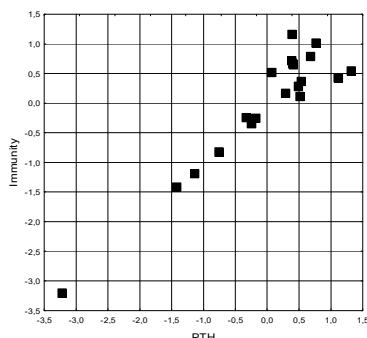


R = 0.955; R<sup>2</sup> = 0.912;  $\chi^2_{(9)} = 33$ ; p = 0.0001;  $\Delta$ Prime = 0.088

Fig. 5. Scatterplot of canonical correlation between Triiodothyronine level (X-line) and Immune parameters (Y-line) in intact rats

**Regression Summary for PTH, pg/L**  
R = 0.938; R<sup>2</sup> = 0.881; Adjusted R<sup>2</sup> = 0.748; F<sub>(10,9)</sub> = 6.65; p = 0.004

N = 20		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(9)</sub>	p-level
Variables	r	Intercpt		190	406	0,47	0,652
Blast Transformation TL, %	0,55	2,326	0,556	9,859	2,358	4,18	0,0024
Lymphocytes of Thymus, %	0,51	1,296	0,494	9,047	3,448	2,62	0,0276
Monocytes of Blood, %	0,38	0,836	0,182	19,64	4,278	4,59	0,0013
Microphages of Spleen, %	0,34	-0,769	0,263	-26,12	8,914	-2,93	0,0168
B-Lymphocytes of Blood, %	0,30	1,423	0,375	12,06	3,179	3,79	0,0043
Epitheliocytes of Thymus, %	-0,49	3,847	1,026	35,55	9,477	3,75	0,0045
Phagocyt. Index of Neutr., %	-0,46	-3,149	0,821	-25,85	6,735	-3,84	0,0040
Rod-shaped Neutrophils, %	-0,42	0,860	0,296	50,96	17,51	2,91	0,0173
Phagocytosis Ind. of Mon., %	-0,41	1,947	0,414	30,87	6,572	4,70	0,0011
Bacteric. Cap. of Mon., B/L	-0,32	-2,833	0,592	-4215	881	-4,79	0,0010



R = 0.938; R<sup>2</sup> = 0.881;  $\chi^2_{(10)} = 28$ ; p = 0.002;  $\Delta$ Prime = 0.119

Fig. 6. Scatterplot of canonical correlation between PTH level (X-line) and Immune parameters (Y-line) in intact rats

The following positions, in decreasing order of Adjusted R<sup>2</sup>, were occupied by testosterone (Table 2 and Fig. 2), catecholamines (Table 3 and Fig. 3), sympathetic tone (Table 4 and Fig. 4), triiodothyronine (Table 5 and Fig. 5), parathyroid hormone (Table 6 and Fig. 6), vagal tone (Table 7 and Fig. 7), calcitonin (Ta-

ble 8 and Fig. 8), and aldosterone (Table 9 and Fig. 9).

It should be noted that the identified neuroendocrine-immune associations cannot be interpreted only as the regulatory influence of hormones and autonomic nerves on the morpho-functional state of the immune system. In fact, the connections between the nervous, endocrine and immune systems are interdependent and are implemented through neurotransmitters and cytokines, the sources of which are neurons, endocrinocytes, and immunocytes [10,11,12,13].

Quantitative assessment of neuro-endocrine-immune interactions has been performed in both rats [14,15,16,17,18] and humans [18,19,20,21].

### Conclusion

There is a close canonical correlation between registered neuroendocrine factors and immunity parameters in intact rats.

In subsequent articles, already prepared for publication, it will be shown that both stressors and adaptogens affect the strength of neuroendocrine-immune interactions to one degree or another.

### Acknowledgments

We express sincere gratitude to Volodymyra R. Bilas, PhD, senior researcher, formerly senior researcher of Bohomolets Institute of Physiology, for help in carry out of immune

analyses.

### Declarations

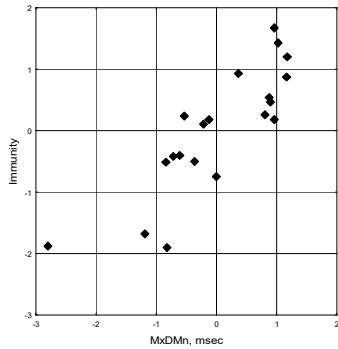
Funding: No funding

Conflicts of interest: The authors declare no competing interests.

Data availability: The datasets used and/

**Regression Summary for MxDMn HRV, msec**  
**R = 0.846; R<sup>2</sup> = 0.716; Adjusted R<sup>2</sup> = 0.641; F<sub>(4,2)</sub> = 9.5; p = 0.0005**

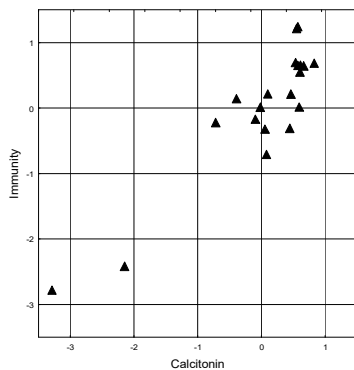
N = 20		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(15)</sub>	P-level
Variables	r		Intercept	-111	36,7	-3,02	0,009
Microbial Count of Neut, B/Ph	0,54	0,486	0,149	13,50	4,137	3,26	0,005
Lymphoblastes of Thymus, %	0,46	0,466	0,151	13,07	4,240	3,08	0,008
Eosinophils of Spleen, %	0,27	0,287	0,139	10,49	5,098	2,06	0,057
Macrophages of Spleen, %	-0,30	-0,527	0,144	-8,088	2,210	-3,66	0,002



R = 0.846; R<sup>2</sup> = 0.716;  $\chi^2_{(4)} = 20$ ; p = 0.0005;  $\Delta$  Prime = 0,284  
 Fig. 7. Scatterplot of canonical correlation between MxDMn HRV (X-line) and Immune parameters (Y-line) in intact rats

**Regression Summary for Calcitonin, ng/L**  
**R = 0.911; R<sup>2</sup> = 0.830; Adjusted R<sup>2</sup> = 0.641; F<sub>(10,9)</sub> = 4.4; p = 0.018**

N = 20		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(9)</sub>	P-level
Variables	r		Intercept	694	302	2,30	0,047
Rod-shaped Neutrophils, %	-0,53	-0,893	0,220	-15,08	3,712	-4,06	0,003
Endotheliocytes of Thymus, %	-0,50	-0,887	0,477	-5,215	2,802	-1,86	0,096
Entropy of Thymocytogram	-0,44	1,048	0,500	202,0	96,44	2,09	0,066
Lymphocytes of Spleen, %	-0,37	-0,938	0,512	-4,198	2,293	-1,83	0,100
Bactericide Capac. of Neut., B/L	-0,32	0,576	0,300	1,568	0,815	1,92	0,087
Killing Index of Neutrophils, %	-0,31	-0,988	0,358	-2,623	0,950	-2,76	0,022
NK-Lymphocytes of Blood, %	0,57	0,611	0,224	3,473	1,273	2,73	0,023
Microphages of Spleen, %	0,30	0,292	0,188	2,824	1,819	1,55	0,155
Macrophages of Spleen, %	0,29	-0,833	0,417	-6,103	3,059	-2,00	0,077
Entropy of Splenocytogram	0,28	-1,062	0,421	-530,2	210,2	-2,52	0,033



R = 0.911; R<sup>2</sup> = 0.830;  $\chi^2_{(10)} = 23$ ; p = 0.011;  $\Delta$  Prime = 0.170  
 Fig. 8. Scatterplot of canonical correlation between Calcitonin level (X-line) and Immune parameters (Y-line) in intact rats

Table 7

regardless of sex and exposure to stressors or adaptogens. Journal of Education, Health and Sport. 2023;47(1):133-154. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.47.01.013>

2. Popovych IL. Factor and canonical analysis parameters of neuro-endocrine-immune complex, metabolism and erosive and ulcerative injuries of stomach mucosa in rats under acute water-immersion stress [in Ukrainian]. Medical Hydrology and Rehabilitation. 2007;5(2):68-80.

3. Popovych IL, Gozhenko AI, Zukow W, Polovynko IS. Variety of Immune Responses to Chronic Stress and their Neuro-Endocrine Accompaniment. Riga: Scholars' Press;2020:172. doi.org/10.5281/zenodo.3822074

4. Popadynets O, Gozhenko A, Badyuk N, Popovych I, Skaliy A, Hagner-Derengowska M, Napierata M, Muszkieta R, Sokoiewski D, Zukow W, Rybaiko L. Interpersonal differences caused by adaptogen changes in entropies of EEG, HRV, immunocytogram, and leukocytogram. Journal of Physical Education and Sport. 2020;20(Suppl. 2):982-999. doi:10.7752/jpes.2020.s2139.

5. Gozhenko AI, Korda MM, Popadynets' OO, Popovych IL. Entropy, Harmony, Synchronization and Their Neuro-Endocrine-Immune Correlates [in Ukrainian]. Odesa:Feniks;2021:232.

6. Popovych IL, Gozhenko AI, Korda MM, Klishch IM, Popovych DV, Zukow W (editors). Mineral Waters, Metabolism, Neuro-Endocrine-Immune Complex. Odesa:Feniks;2022:252. doi.org/10.5281/zenodo.6604298

7. Shannon CE. A mathematical theory of information. Bell Syst Tech J. 1948;27:379-423. doi: 10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x.

8. Perederiy VG, Zemskov AM, Bychkova NG, Zemskov VM. Immune Status, Principles of its Evaluation and Correction of Immune Disorders [in Russian]. Kyiv:Zdorovya;1995:211.

9. Bilas VR, Popadynets' OO, Flyunt ISS, Sydoruk NO, Badiuk NS, Gushcha SG, Zukow W, Gozhenko AI, Popovych IL. Entropies of thymocytogram, splenocytogram,

or analyzed during the current study are open from the corresponding author on reasonable request.

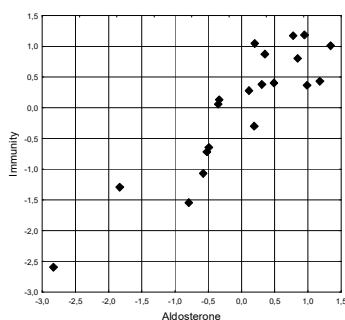
### References

1. Plyska O, Vorobienko A, Yanchii R and ĭukow X. Neuroendocrine-immune relationships at rats

Table 9

Regression Summary for Aldosterone, pM/L  
R = 0.896; R<sup>2</sup> = 0.803; Adjusted R<sup>2</sup> = 0.627; F<sub>(9,1)</sub> = 4.54; p = 0.013

N = 20		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(10)</sub>	p-level
Variables	r		Intercept	-6095	1844	-3,31	0,008
Lymphoblastes of Thymus, %	0,44	1,265	0,340	185,3	49,77	3,72	0,0040
Lymphocytes of Thymus, %	0,42	3,066	0,875	66,63	19,01	3,50	0,0057
Spleen mass Index, mg/100g	0,33	0,694	0,199	1610	462	3,48	0,0059
Plasmocytes of Spleen, %	-0,41	-0,466	0,1653	-54,26	19,27	-2,82	0,0183
Epitheliocytes of Thymus, %	-0,40	2,129	0,685	61,23	19,70	3,11	0,0111
Endotheliocytes of Thym, %	-0,39	1,523	0,507	97,86	32,56	3,01	0,0132
Macrophages of Thymus, %	-0,37	1,029	0,415	123,3	49,79	2,48	0,0327
0-Lymphocytes of Blood, %	-0,33	-0,721	0,246	-19,00	6,488	-2,93	0,0151
PMN Neutrophils of Blood, %	-0,31	-0,441	0,172	-12,63	4,922	-2,57	0,0281



R = 0.896; R<sup>2</sup> = 0.803;  $\chi^2_{(9)} = 22$ ; p = 0.009;  $\Lambda$  Prime = 0.197

Fig. 9. Scatterplot of canonical correlation between Aldosterone level (X-line) and Immune parameters (Y-line) in intact rats

immunocytogram and leukocytogram in rats are regulated by sex and the neuroendocrine parameters while regulates immune parameters. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(7):266-288. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.07.031>

10. Besedovsky H. & del Rey A. Immune-neuroendocrine interactions: facts and hypotheses. Endocrine reviews. 1996;17(1):64–102. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-1-64>
11. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve. Brain Behav Immun. 2010;24(8):1223-1228. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.07.247>
12. Yoo BB, Mazmanian SM. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. Immunity. 2017;46(6):910-926. doi: 10.1016/j.immuni.2017.05.011
13. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity. Annu Rev Immunol. 2018;36:783-812. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158
14. Zajats LM, Polovynko IS, Zukow W, Yanchij RI, Mysakovets' OG, Mel'nyk OI, Hrytsak YaL. Neuroendocrine-immune relationships in rat females. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(10):59-78. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1011145>
15. Mel'nyk OI, Zukow W, Hrytsak MV, Popovych DV, Zavidnyuk YV, Bilas VR, Popovych IL. Canonical analysis of neuroendocrine-metabolic and neuroendocrine-immune relationships at female rats. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(5):356-369. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.05.038>

JEHS.2021.11.05.038

16. Fihura O, Korda M, Klishch I, Ruzhylo S, Melnyk O, Zukow W, Yanchij R, Vorobienko A, Plyska O, Popovych D, Popovych I. Sexual dimorphism in basal and post stress parameters of neuro-endocrine-immune complex, metabolome, electrocardiogram, and gastric mucosa at rats. Journal of Education, Health and Sport. 2024;72:57566. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.72.5756>

17. Fihura O, Korda M, Klishch I, Ruzhylo S, Melnyk O, Zukow W, Yanchij R, Vorobienko A, Plyska O, Popovych D, Popovych I. Sexual dimorphism in basal and post stress parameters of neuro-endocrine-immune complex, metabolome, electrocardiogram, and gastric mucosa at rats. Journal of Education, Health and Sport. 2024;72:57566. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.72.5756>

18. Korda MM, Fihura OA, Melnyk OI, Klishch IM, Yanchij RI, Zukow W, Ruzhylo SV, Popovych DV, Popovych IL. Ukrainian phytocomposition "Balm Truskavets'", metabolism, physical working capacity and neuro-endocrine-immune complex. Lviv:Svit;2024:338. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14640273>; <https://zenodo.org/records/14771652>

19. Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 3. Correlations between parameters EEG, HRV and Immunogram. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(3):53-71. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.265228>
20. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and phagocytosis at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(2):135-156. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1172164>
21. Zukow W, Fihura OA, Zukow X, Muszkieta R, Hagner-Derengowska M, Smolecska O, Michalska A, Melnyk OI, Ruzhylo SV, Zakalyak NR, Kondratska HD, Voloshyn OR, Popovych IL. Prevention of adverse effects of balneofactors at Truskavets' Spa on gastroenterologic patients through phytoadaptogens and therapeutic physical education: mechanisms of rehabilitation. Journal of Physical Education and Sport. 2024;24(4):791-810. doi: 10.7752/jpes.2024.04093

Вперше надійшла до редакції 15.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

**КОНЦЕПТУАЛЬНИЙ СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ  
ВІДНОВЛЕННЯ КОРТИКО-СПИНАЛЬНИХ МОТОРНИХ ФУНКЦІЙ  
ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ЗА  
ДОПОМОГОЮ ЕНДОНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ**

**Кірчев В.В., Волохова Г.О., Кащенко О.А., Степанов Г.Ф.,  
Золотарьова Н.А., Вишневська Г.О., Вастьянова Л.Р.**

*<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет*

*e-mail: [vladyslav.kirchev@onmedu.edu.ua](mailto:vladyslav.kirchev@onmedu.edu.ua)*

**CONCEPTUAL CHOICE FOR CORTICAL-SPINAL MOTOR  
FUNCTIONS RESTORATION EFFICACY INCREASE IN CONDITIONS  
OF EXPERIMENT CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA IN AN  
EXPERIMENT THROUGH REMEDIES ENDONASAL  
ADMINISTRATION**

**Kirchev V.V., Volokhova G.O., Kashchenko O.A., Stepanov H.F.,  
Zolotareva N.A., Vyhnevskaya H.O., Vastianova L.R.**

*Odesa National Medical University*

*Author information*

*Кірчев В.В. (Kirchev V.V.)*

*<https://orcid.org/0000-0003-3640-6718>*

*Волохова Г.О. (Volokhova G.O.)*

*<https://orcid.org/0000-0001-7854-2668>*

*Кащенко О.А. (Kashchenko O.A.)*

*<https://orcid.org/0000-0003-0120-9503>*

*Степанов Г.Ф. (Stepanov H.F.)*

*<https://orcid.org/0000-0002-8242-8689>*

*Золотарьова Н.А. (Zolotareva N.A.)*

*<http://orcid.org/0000-0002-1085-366X>*

*Вишневська Г.О. (Vyhnevskaya H.O.)*

*<https://orcid.org/0000-0003-1777-3379>*

*Вастьянова Л.Р. (Vastianova L.R.)*

*<https://orcid.org/0009-0000-8249-4806>*

**Summary/Резюме**

The purpose of the study is to identify a promising possibility of motor function restoration efficiency increase through semax endonasal administration in conditions of experimental chronic brain. Experimental trials were performed in conditions of chronic brain ischemia, induced by bilateral ligation of the carotid arteries. Spontaneous motor, muscle, and coordination activity were measured in rats during the post-ischemic period for 7 days. The rats were administered semax endonasally and hopantenic acid systemically. It was found that, beginning on the first day of the post-ischemic period, the rats exhibited motor impairments and developed severe muscle dysfunction. Furthermore, semax endonasal administration as well as hopantenic acid parenteral administration promoted muscle activity restoration and coordination and motor behaviour normalization in rats with chronic brain ischemia. The most expressed neuroprotective effect in rats in conditions of chronic brain ischemia was registered after semax endonasal administration, starting from the 3<sup>rd</sup> day of the trial. The authors express the feasibility of clinical testing of the effects of semax endonasal administration as well as semax and hopantenic acid combined administration which has pathogenetic validity and is aimed at activating sanogenetic mechanisms.

**Key words:** *chronic brain ischemia, motor disorders, muscle dysfunctions, semax, hopantenic acid, endonasal administration, pathophysiological mechanisms, pathogenetically oriented pharmacocorrection.*

Метою роботи є з'ясування перспективної можливості підвищення ефективності відновлення моторних функцій шляхом ендоназального введення семаксу за умов експериментальної хронічної ішемії мозку. Експериментальні дослідження проведено за умов хронічної ішемії мозку, яку відтворювали білатеральним перев'язуванням лігатурами сонних артерій. В динаміці постішемичного періоду протягом 7 діб в щурів досліджували спонтанну моторну, м'язову та координаційну активність. Щурам ендоназально вводили семакс та системно гопантенову кислоту. Встановлено, що починаючи з першої доби постішемичного періоду в щурів реєструються моторні порушення та розвиваються виражені м'язові дисфункції. При цьому ендоназальне введення семаксу, а також парентеральне застосування гопантенової кислоти сприяло відновленню м'язової активності, нормалізації координаційної та моторної поведінки щурів із хронічною ішемією мозку. Максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку було зареєстровано за умов ендоназального введення семаксу, починаючи з 3-ї доби дослідження. Автори висловлюють про доцільність клінічного тестування ефектів ендоназального введення семаксу, а також сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, що має патогенетичну обґрунтованість та спрямовано на активацію саногенетичних механізмів.

**Ключові слова:** *хронічна ішемія мозку, моторні порушення, м'язові дисфункції, семакс, гопантенова кислота, ендоназальне введення, патофізіологічні механізми, патогенетично обґрунтована фармакокорекція*

130

Цереброваскулярні катастрофи та інсульт, зокрема, залишаються однією з провідних причин інвалідності в усьому світі. Стосовно інсульту констатують високу летальність, усереднені показники якої продовжують неухильно зростати, та щорічні показники інвалідності 150–300 випадків, у випадку ішемичного інсульту даний показник дорівнює 80–85% усіх випадків [1, 2].

Рання 30-денна летальність за умов гострих порушень мозкового кровотоку досягає 15-35% (цей показник є вище при геморагічному інсульті), причому близько 50% пацієнтів помирають протягом першого року [3]. Госпітальна смертність за умов даної патології залежить від якості допомоги і варіює від 5% до 25% і більше [3, 4]. Так, внутрішньогоспітальна летальність в США у пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу є в межах від 10.2% до 11.75% (6%: - при ішемичному інсульті) [3, 5, 6].

Асоційоване з інсультом та ішемичним ураженням нейронів окремих ділянок мозку пошкодження сірої речовини моз-

ку є причиною різних порушень, включаючи рухові (геміпарез, атаксія та ін.), чутливі (гемігіпестезія, геміанопсія та ін.), а також когнітивні та емоційно-волові [7, 8].

Численні дані експериментальних досліджень та клінічних спостережень висвітлюють перспективні аспекти можливості відновлення компрометованих моторних та інших функцій організму протягом післяінсультного періоду, що є основним завданням лікування та забезпечення реабілітаційних мироприємств [7, 9-11]. З фундаментальної точки зору для цього в мозковій паренхімі (білій та сірій речовинах) є певний резерв для компенсації втрачених або порушених функцій, проте, зрозуміло, що цей резерв є обмеженим в разі судинної катастрофи, є неповноцінним внаслідок порушення регуляторного контролю за патофізіологічними механізмами в разі ішемичного ураження певного пулу нейронів та потребує поповнення та/або стимуляції для відновлення морфологічної, біохімічної та функціональної повноцінності [7, 12-15].

При хронічній ішемії мозку (ХІМ) відбувається «злам» регуляторної активності в мозку і в організмі в цілому, що відбивається на повноцінному функціонуванні багатьох систем та органів організму, зокрема, вестибулярної, зорової, шкірної, пропріоцептивної та інших сенсорних кортикальних проєкцій та центральним контролем [7, 12, 16, 17]. Тобто для активації резервних можливостей організму за вказаного патологічного стану – йдеться про активацію саногенетичних механізмів - потрібним є оптимізація вторинної нейропротекції, що потребує певних зусиль, спрямованих на розробку, експериментальне тестування комплексних схем фармакологічної патогенетично обґрунтованої корекції порушених внаслідок інсульту функцій та визначення їх клінічної ефективності [18].

Вважаємо перспективним в разі нормалізації функцій та відновлення окремих типів дисфункцій за умов ХІМ інтраназальне введення лікарських субстанцій, оскільки за таких умов досягаються умови якнайшвидшого їх проникнення в мозок, підвищення ефективної терапевтичної концентрації, контакту з ішемічно ураженими нейронами та відсутності необхідності перетинати гемато-енцефалічний бар'єр, в разі чого втрачається швидкість та ефективність терапії [19, 20]. А з точки зору вторинної нейропротекції саме швидкість реалізації нейропротективного ефекту та його ефективність є двома найважливішими вимогами для отримання позитивного терапевтичного результату.

**Метою дослідження** є з'ясування перспективної можливості підвищення ефективності відновлення моторних функцій шляхом ендоназального введення семаксу за умов експериментальної хронічної ішемії мозку.

#### **Матеріал і методи дослідження**

Експериментальні дослідження проведені на 43 статевозрілих щурах-самцях масою 180-250 г лінії Вістар відповідно вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах

стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, №3447-IV). Утримання експериментальних тварин до, а також протягом дослідів здійснювали відповідно «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», прийнятих VII Національним конгресом з біоетики (Київ, 2019) та методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (2001), а також правилами гуманного поводження з експериментальними тваринами та умовами утримання, затвердженими Комітетом з біоетики Одеського національного медичного університету (Протокол №17-С від 12.10.2021).

Модель ХІМ відтворювали шляхом розсічення шкіри, виділення і білатерально перев'язування лігатурами сонних артерій [18]. Розрізняли наступні групи тварин: 1 група - контроль (інтактні щури, в яких лише розсікали шкіру, а перев'язку сонних артерій не проводили, n=7). 2 група - дослід (щури з перев'язкою сонних артерій та з відтворенням ХІМ, n=12). Щурам 3-ї групи з ХІМ вводили семакс (СЕМ; 0.1%, інтраназально, кількістю 10мл, n=12). Щурам 4-ї групи з ХІМ вводили гопантенову кислоту (ГК; ООО «РИК-фарм», 100 мг/кг, внутрішньоочеревинно, n=12).

За щурами після перев'язування сонних артерій спостерігали протягом 7 діб.

Спонтанну моторну горизонтальну та вертикальну активність тварин досліджували в тесті «відкритого поля» за методикою [21]. Моторну активність тварин досліджували протягом 2 хв. Визначали число перетнутих квадратів відкритого поля та число вертикальних стійок.

М'язову активність визначали за часом, протягом якого щури були здатні за допомогою передніх і задніх кінцівок утримуватися на двох горизонтально роз-

ташованих палицях [22]. Тест на координацію рухів заключний у здатності щурів утримуватися на горизонтально обертаючомуся ротароді діаметром 25 мм, довжиною 60 см, який був розділений за допомогою 5 дисків на 6 частин [23]. Визначали кількість тварин, які здатні були втриматися на ротароді з частотою 15 обертів за хв протягом 120 сек. Для визначення здатності щурів до координованих рухів користувалися тестом «підведеної сітки».

Отримані дані розраховували статистично за допомогою параметричного критерію Бонферроні та непараметричного критерію Крушквал-Валлісу. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0.05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

В динаміці постішемичного періоду у щурів із ХІМ протягом 7 днів дослідження значним чином зменшувалася кількість перетнутих квадратів ( $p < 0.05$ ; Рис. 1). При цьому кількість перетнутих квадратів в щурів із ХІМ в динаміці дослідження зменшувалася до повної адинамії на 5-й – 7-й добах спостереження.

На 5-й добі дослідження в щурів із ХІМ, яким ендоназально вводили семакс, кількість перетнутих квадратів дорівнювала в середньому  $10,7 \pm 1,1$ , що в 3,2 рази перевищувало подібний показник в групі щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ( $p < 0.05$ ). При цьому величина досліджуваного показника мала суттєву розбіжність (в 2 рази) при порівнянні із аналогічним показником в групі щурів із ХІМЮ, яким системно вводили гопантенову кислоту ( $p < 0.05$ ).

Подібна динаміка зміни досліджуваного показника реєструвалася до кінця дослідження, причому на 7-й добі постішемичного періоду зберігалася дворазове перебільшення кількості перетнутих квадратів «центрального поля» в щурів із ХІМ, яким здійснювали ендоназально введення семаксу відповідно аналогічного показника в щурів із ХІМ,

яким внутрішньочеревинно вводили гопантенову кислоту ( $p < 0.05$ ).

В щурів із ХІМ в динаміці постішемичного періоду відзначали практично повну редукцію показників вертикальної рухової активності в тесті «відкрите поле» (Рис. 2;  $p < 0.05$ ).

На 3-й добі дослідження щури всіх досліджуваних груп робили в середньому по 1-2 вертикальні стійці біля стінки «відкритого поля». Значні зміни досліджуваного показника були відзначені на 5-й добі дослідження. Щури із ХІМ після ендоназального введення семаксу здійснювали в середньому  $3.76 \pm 0.28$  вертикальних стійок, що виявилось в 3.55 разів більше, ніж усереднений показник у щурів в групі ХІМ без фармакологічної корекції, а також в 1.79 разів більше, ніж у щурів із ХІМ після введення гопантеваної кислоти (в обох випадках  $p > 0.05$ ).



Рис. 1. Вплив ендоназального введення семаксу на показники горизонтальної активності щурів з хронічною ішемією мозку в тесті «відкрите поле»

Примітки: \* –  $p < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних щурів; # –  $p < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції; @ –  $p < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з хронічною ішемією мозку з введенням гопантеваної кислоти (в усіх обчисленнях – критерій Бонферроні)

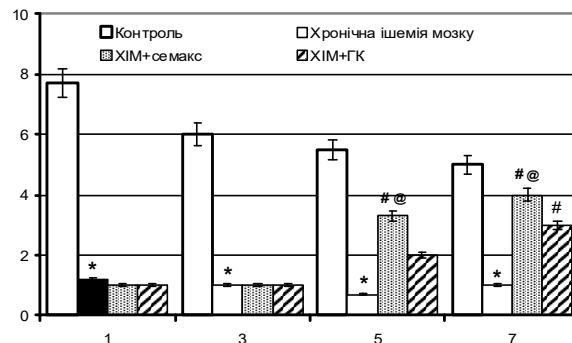


Рис. 2. Вплив ендоназального введення семаксу на показники вертикальної активності щурів з хронічною ішемією мозку в тесті «відкрите поле»

Примітки: такі ж самі, як і на Рис. 1.

Таблиця

Вплив ендоназального введення семаксу на вираженість м'язової та координаційної активності в щурів із ХІМ

Групи тварин	Абсолютні величини		
	Число щурів, які утрималися на двох вертикальних паличках	Число щурів, які утрималися на обертаючомуся стрижні	Число щурів, які утрималися на піднятій сітці
<b>1 доба</b>			
Контроль, n = 7	7	7	7
ХІМ, n = 12	3*	1*	2*
ХІМ + СЕМ, n = 12	3*	2*	3*
ХІМ + ГК, n = 12	2*	2*	2*
<b>3 доба</b>			
Контроль, n = 7	7	7	7
ХІМ, n = 9	2*	1*	2*
ХІМ + СЕМ, n = 10	4*#	3*#	5*#
ХІМ + ГК, n = 9	3*	2*	3*
<b>5 доба</b>			
Контроль, n = 7	7	7	7
ХІМ, n = 8	1*	1*	2*
ХІМ + СЕМ, n = 9	4#	3*#	5#
ХІМ + ГК, n = 9	3*#	2*	4*
<b>7 доба</b>			
Контроль, n = 7	7	7	7
ХІМ, n = 8	1*	2*	3*
ХІМ + СЕМ, n = 9	6#	5#	7#
ХІМ + ГК, n = 9	5#	4*	5#

Позначення: зменшення числа щурів в групах виникло через їх гибель

Примітки: \* —  $p < 0.05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин;

# —  $p < 0.05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції (в усіх обчисленнях застосовували Крускал-Валліс критерій)

Відзначена нами спрямованість ефектів семаксу та гопантенової кислоти зберігався на 7-й добі досліду ( $p < 0.05$ ).

Через 24 год після відтворення ХІМ лише 3 щура із 12 були здатні утриматися на двох вертикальних паличках, що було менше, ніж в контролі ( $p < 0.05$ , таблиця). Схожу спрямованість отриманих даних ми реєстрували в щурів інших дослідних груп.

На 3-й добі перебігу патологічного ішемічного процесу на двох вертикальних паличках були здатні утриматися 2 щури із ХІМ без фармакологічної корекції із 9, що також було менше відповідно аналогічних даних в контрольних спостереженнях ( $p < 0.05$ ). В цей інтервал досліду лише щури із ХІМ, яким здійснили ендоназальне введення СЕМ (4 із 10), демонстрували кращу здатність утриматися на двох вертикальних паличках, яка перевищувала відповідний показник в щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ( $p < 0.05$ ).

В подальшому, на 5-й і на 7-й добах досліду більша кількість щурів, які були в змозі утриматися на двох вертикальних паличках, реєструвалася в групі щурів із

ХІМ після ендоназального введення семаксу. Цей показник виявився співставним із таким в інтактних тварин ( $p > 0.05$ ).

На 5-й добі досліду 4 щури із 9 із ХІМ, яким ввели СЕМ, були здатні утриматися на двох вертикальних паличках: цей показник суттєво перевищував такий у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ( $p < 0.05$ ).

На 1-й добі після відтворення ХІМ на обертаючомуся стрижні були здатні утриматися лише 1-3 щури у всіх досліджуваних групах, що виявилось гірше, ніж такий показник в контрольних спостереженнях (в усіх випадках  $p < 0.05$ ).

На 3-й добі досліду на ротароді були здатні утриматися 3 щури із 10 із ХІМ, яким ендоназально ввели семакс, цей показник, будучи менше контрольного, перевищував відповідний у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ( $p < 0.05$ ).

На 5-й добі досліду на обертаючомуся стрижні після ендоназального введення семаксу ( $p < 0.05$ ) були здатні утриматися більша кількість щурів із ХІМ, ніж у групі із ХІМ без фармакокорекції. Аналогічна ситуація реєструвалася й на 7-й добі.

На 1-й добі досліду на поверхні піднятої сітки були здатні утриматися лише 2-4 щури у всіх досліджуваних групах, що, є менше порівняно з відповідним показником в контролі (в усіх випадках  $p < 0.05$ ).

Починаючи з 3-ї доби і до кінця досліду, на поверхні піднятої сітки утримувалися щури із ХІМ та ендоназальним введенням семаксу (5 із 10, 5 із 9 та 7 із 9 щурів, відповідно;  $p < 0.05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у щурів в динаміці постішемічного періоду залежно від його терміну

формується виражені моторні порушення та м'язові дисфункції. Порушені функції в щурів із ХІМ були відновлені протягом 7-денного періоду спостереження, причому процес відновлення залежав від виду фармакологічного препарату, шляху та варіанту його введення.

Отримані в цій роботі дані певним чином, узгоджуються отриманими нами раніше результатами адинамії та гіподинамії в щурів після білатеральної перев'язки сонних артерій [24]. Так, при формуванні церебральної ішемії, а особливо, в її динаміці в експериментальних і клінічних умовах, додатково до загибелі біологічного організму, відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій [7] з формуванням суттєвого неврологічного дефіциту, який має характер вираженої клінічної маніфестації [25].

Важливим результатом вважаємо факт відновлення досліджуваних показників, які висвітлюють низхідну кортико-спинальну функціональну організацію внаслідок ендоназального введення семаксу. Слід вказати, що системне застосування гопантенової кислоти також спричиняло розвиткові відновлюючі ефекти, але більш вираженими результатами, які були зареєстровані, відзначалися при введенні семаксу. Отриманий результат відновлення досліджуваних функцій був відзначений, переважно починаючи з 3-ї -5-ї діб досліджу, і тривав до кінця терміну спостереження, що також узгоджується з даними [26].

При цьому, аналізуючи весь масив отриманих даних, ми вважаємо найбільш ефективною антиішемічною схемою фармакологічної корекції моторних та м'язових порушень за умов експериментальної ХІМ сумісне введення семаксу з гопантеновою кислотою. Статистично більш ефективним за вказаних модельних умов є ендоназально введення семаксу, що в переважній кількості випадків виявилось ефективним вже на 3-й добі досліджу. Зазначимо в цьому аспекті, що не слід відкидати при аналізі отриманих даних захисні

ефекти гопантенової кислоти, які чітко були відзначені, починаючи з 5-ї доби досліджу.

Отже, доведено доцільність та клінічну ефективність концепції ендоназального шляху введення фармакологічних препаратів з лікувальною метою [19, 27, 28].

Зважаючи на швидкість проникнення до паренхіми мозку фармакологічних препаратів при їхньому ендоназальному введенні завдяки відсутності необхідності перетинати гемато-енцефалічний бар'єр, досягається принципова можливість, поперше, рекомендувати подібний шлях введення ліків за умов церебральної патології та, по-друге, оптимізувати комплексну схему патогенетично обумовленої фармакокорекції провідних клінічних симптомів ХІМ а/або інсультів, персоніфіковано поєднуючи різні шляхи введення різних фармакологічних препаратів з нейропротективними механізмами реалізації захисного ефекту.

Схожі результати в експериментальних умовах ішемічного та травматичного ураження нейронів були отримані раніше [7]. Інтраназальне введення протисудомних препаратів, в тому числі й пептидної природи, пригнічувало гострі та хронічні форми судомної активності [29], а також спричиняло антиішемічний ефект [30]. З акцентом на це вважаємо отримані дані додатковим експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного введення фармакологічних препаратів з нейропротективним механізмом реалізації дії інтраназальним шляхом при цереброваскулярних захворюваннях. Схожі за складом схеми лікування цереброваскулярної патології вже застосовують [7, 24], але ми намагалися через ендоназальний шлях введення препаратів суттєво підвищити ефективність експериментальної корекції моторних порушень при ХІМ.

Розроблену та тестовану нами схему фармакологічної корекції м'язових дисфункцій та емоційних порушень ми вважаємо патогенетично обґрунтованою, що доводиться механізмами реалізації дії

кожної фармакологічної сполуки. За хімічною природою семакс – це нейропептид, якому притаманна нейропротективна, нейрометаболична, ноотропна та антиастенічна дії [31], що цілком відповідає патогенетичним механізмам ураження/гибелі нейронів за умов ішемії [7, 12]. Так, для семаксу показано реалізацію нейропротективної дії при лікуванні цереброваскулярних захворювань хвороб, профілактиці ускладнень та когнітивних порушень [18].

Ефективність ГК доведена при лікуванні ветеранів бойових дій з хронічним больовим синдромом та посттравматичним стресовим розладом і була виражена у відновленні пам'яті та емоційного фону, а також у зменшенні рівня тривожності [31]. Наявність ГАМК структурі ГК надала можливості реалізувати антиастенічну, стимулюючу, ноотропну та вегетотропну дії [32].

Таким чином, отримані дані надали можливість у складі комплексної фармакотерапії ішемічних моторних порушень та м'язових дисфункцій застосувати патогенетичний підхід і реалізувати відновлення моторної та м'язової (в тому числі й координаційної) активності щурів за умов ХІМ через блокування патогенетично ланки ішемічного ураження нейронів (через застосування семаксу) та через стимуляцію енергетичних резервів організму (через застосування ГК), що сумарно спричинило реалізацію відновлювального ефекту через пригнічення активності ішемічної патологічної системи та активацію регуляторних антисистемних механізмів, які висвітлюють саногенетичні механізми дії.

Отже, виявлена ефективність розробленого патогенетично обґрунтованого комплексу корекції моторних порушень та м'язових дисфункцій протягом післяішемічного періоду свідчить про розвиток антиішемічного ефекту, а також про принципову ймовірність підвищення ефективності лікування хворих з хронічною ішемією мозку при ендоназальному введенні семаксу.

## Висновки

У щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії мозку з 1-ї доби реєструються моторні порушення та розвиваються виражені м'язові дисфункції.

Ендоназальне введення семаксу, а також парентеральне застосування гопантенової кислоти сприяло відновленню м'язової активності, нормалізації координаційної та моторної поведінки щурів із хронічною ішемією мозку.

Максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку було зареєстровано за умов ендоназального введення семаксу, починаючи з 3-ї доби досліду. Наступним в ряду антиішемічної ефективності є ефект гопантенової кислоти, починаючи з 5-ї доби досліду.

Антиішемічна ефективність семаксу була досягнута при ендоназальному введенні препарату, що значно підвищує швидкість його дії на нейрони при їх ішемічному ураженні.

Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ефектів ендоназального введення семаксу, а також сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, які здатні відновити функціональні розлади за умов хронічної ішемії мозку. При цьому комплексна фармакологічна корекція поведінкових проявів при хронічній ішемії мозку має патогенетичну обґрунтованість та спрямована на активацію саногенетичних механізмів.

## References/Література

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P. et al. Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025; 20(2): 132-144. doi: 10.1177/17474930241308142
2. Kaisin VV, Khramtsov DM, Kozlova HG. Improving the Prevention of Shoulder Subluxation in Patients with Post-Stroke Hemiparesis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2026; 89: 70883. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2026.89.70883>
3. Urfy M, Mir MT. Trends and Disparities in In-Hospital Mortality Among Ischemic Stroke Patients During the COVID-19 Era: A Nationwide Study (2016-2022). *J Stroke*

- Cerebrovasc Dis. 2025; 34(8): 108367. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108367
4. Zhang Z, Li J, Wang W, Wang H, Shu J, Jin H. et al. Predictors and outcomes associated with prolonged hospital length of stay in intracerebral hemorrhage: a multicenter prospective cohort study in China. *BMC Med.* 2025; 13(1): 404. doi: 10.1186/s12916-025-04241-5.
  5. Balian J, Kwon OJ, Tabibian K, Cherif A, Mahrokhi S, Rowe V. et al. Racial disparities in carotid revascularization following stroke in minority-serving hospitals. *J Vasc Surg.* 2026; 83(2): 471-481. doi: 10.1016/j.jvs.2025.09.044.
  6. Sun PY, Lian K, Markovic D, Ibish A, Faigle R, Gottesman RF. et al. Race/Ethnic Differences in In-Hospital Mortality after Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2025; 54(5): 681-693. doi: 10.1159/000542384
  7. Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.  
Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Bakumenko I.K. Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental and clinical aspects. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 16
  8. Peng Y, Peng K, Ying Y, Li L. Research trends in post-stroke aphasia (2004-2024): a bibliometric and visualized analysis. *Front Neurol.* 2025; 16: 1588130. doi: 10.3389/fneur.2025.1588130
  9. Негрич ТІ, Боженко НЛ, Матвієнко ЮО. Ішемічний інсульт: вторинна стаціонарна допомога. Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького, 2019: 160.  
Negrych TI, Bozhenko NL, Matvienko YU. Ischemic stroke: secondary inpatient care. Lviv: Danylo Halytskyi LNMU, 2019: 160.
  10. Храмов Д.М., Стоянов О.М., Грузевський О.А., Шенвчук Г.Ю. Комплексна нейрореабілітація постінсультних хворих. Медична наука України. 2022; 18(3): 52-59.  
Khramtsov D.M., Stoyanov O.M., Gruzevsky O.A., Shenvchuk G.Yu. Comprehensive neurorehabilitation of post-stroke patients. *Medical Science of Ukraine.* 2022; 18(3): 52-59.
  11. Khramtsov D.N., Stoyanov O.N., Muratova T.N., Pulyk O.R. Neurorehabilitation in the Early Recovery Period of Ischemic Stroke. *Pharmacology Support. Acta Balneologica.* 2021; 63(1): 22-25.
  12. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology.* Vinnytsia: Nova Knyha. 2016: 722.
  13. Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D. et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10(10): 597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162.
  14. Gallucci L, Sperber C, Guggisberg AG, Kaller CP, Heldner MR, Monsch AU. et al. Post-stroke cognitive impairment remains highly prevalent and disabling despite state-of-the-art stroke treatment. *Int J Stroke.* 2024; 19(8): 888-897. doi: 10.1177/17474930241238637.
  15. Mahmoud W, Baur D, Zrenner B, Brancaccio A, Belardinelli P, Ramos-Murguialday A. et al. Brain state-dependent repetitive transcranial magnetic stimulation for motor stroke rehabilitation: a proof of concept randomized controlled trial. *Front Neurol.* 2024; 15: 1427198. doi: 10.3389/fneur.2024.1427198.
  16. Sanchez-Bezanilla S, Hood RJ, Collins-Praino LE, Turner RJ, Walker FR, Nilsson M. et al. More than motor impairment: A spatiotemporal analysis of cognitive impairment and associated neuropathological changes following cortical photothrombotic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021; 41(9): 2439-2455.
  17. Stoyanov OM, Vastyanov RS, Myronov OO, Kalashnikov VI, Babienko VV, Hruzevskiy OA et al. Vegetative system pathogenetic role in chronic brain ischemia, cerebral hemodynamics disorders and autonomous dysregulation. *World of medicine and biology.* 2022; 2(80): 162-168.
  18. Kirchev VV, Ostapenko IO, Tertyshnyi SV, Buryachkivskiy ES, Vastyanov RS. Neuroprotective effects of deproteinized calf blood haemodialysate in case of intranasally administration under chronic cerebral ischemia. *Odessa Medical Journal.* 2025; 1(192): 14-19. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-2>
  19. Стоянов ОМ, Вастьянов РС, Мірджуряєв ЕМ, Сон АС, Волохова ГО, Калашніков ВІ. Можливості інтраназального лікувального впливу на вегетативну систему в реабілітаційній неврології. *Int Neurol J (Ukraine).* 2024; 20(3): 156-165. doi: 10.22141/2224-0713.20.3.2024.1070  
Stoyanov OM, Vastyanov RS, Mirdzhuraev EM, Son AS, Volokhova GO, Kalashnikov VI. Possibilities of intranasal therapeutic influence on the autonomic system in rehabilitation neurology. *Int Neurol J (Ukraine).* 2024; 20(3): 156-165. doi: 10.22141/2224-0713.20.3.2024.1070
  20. Belenichev I, Aliyeva O, Burlaka B, Burlaka K,

- Kuchkovskiy O, Savchenko D. et al. Development and Optimization of Nasal Composition of a Neuroprotective Agent for Use in Neonatology after Prenatal Hypoxia. *Pharmaceuticals*. 2024; 17(8): 990. <https://doi.org/10.3390/ph17080990>
21. Вастьянов РС, Стоянов ОМ, Бакуменко ІК, Мироненко ТВ. Дослідження вираженості позних та м'язових розладів, неврологічного дефіциту в умовах експериментальної хронічної ішемії мозку. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2014; 18(2): 355-359.  
Vastyanov RS, Stoyanov OM, Bakumenko IK, Myronenko TV. Study of the severity of postural and muscle disorders, neurological deficits in conditions of experimental chronic cerebral ischemia. *Bulletin of Vinnytsia National Medical University*. 2014; 18(2): 355-359.
  22. Myslobodsky M, Kofman O, Mintz M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat. *Epilepsia*. 1981; 27(4): 559-568.
  23. Christensen D, Gautron M, Guilbaud G, Kayser G. Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Pain*. 1999; 83: 433-440.
  24. Кірчев ВВ, Вастьянов РС. Вплив семаксу та гопантенової кислоти на локомоторну активність та неврологічний дефіцит щурів за умов хронічної ішемії мозку. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 109-118.  
Kirchev VV, Vastyanov RS. The effect of Semax and hopantenic acid on locomotor activity and neurological deficit in rats under conditions of chronic cerebral ischemia. *Bulletin of Marine Medicine*. 2022; 2(95): 109-118.
  25. Kalashnikov VI, Stoyanov AN, Pulyk OR, Bakumenko IK, Skorobrekha VZ. Features of cerebrovascular reactivity in patients of young age with migraine. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; 73(11): 2443-2446
  26. Vastyanov RS, Kirchev VV, Muratova TM, Kashchenko OA, Vastyanova OV, Tatarko SV. et al. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. *World of medicine and biology*. 2021; 2(76): 183-188.
  27. Стоянов АН, Вастьянов РС, Бурля ОК, Бакуменко ІК, Дрибина СИ. Эндоназальный способ введения пептидергических средств в клинической невроvegetологии. *Journal of Health Sciences*. 2014;04(06):157-170.  
Stoyanov AN, Vastyanov RS, Burlya OK, Bakumenko IK, Drybina SY. Endonasal method of administration of peptidergic agents in clinical neurovegetology. *Journal of Health Sciences*. 2014;04(06):157-170.
  28. Стоянов АН, Вастьянов РС, Волохова ГА, Антоненко СА, Бурля ОК, Бакуменко І.К. та ін. Клинико-экспериментальные возможности использования пептидергических средств в невроvegetологии. *Интегративна Антропология*. 2016; 1(27): 55-62.  
Stoyanov AN, Vastyanov RS, Volokhova GA, Antonenko SA, Burlya OK, Bakumenko I.K. etc. Clinical and experimental possibilities of using peptidergic means in neurovegetology. *Integrative Anthropology*. 2016; 1(27): 55-62.
  29. Shandra AA, Godlevskii LS, Vastyanov RS, Brusentsov AI, Mikhaleva II, Prudchenko IA. et al. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. *Neurosci. Behav. Physiol*. 1996; 26(6): 567-571.
  30. Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Vastyanov RS, Karlyuga VA, Dzygal AF. et al. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats. *Neurosci. Behav. Physiol*. 1998; 28(4): 443-446.
  31. Kirchev .V. Muscle activity and emotional behavior changes in rats with chronic brain ischemia via comprehensive pathogenetic correction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(3): 442-257.
  32. Huerta МБ, Garcia MM, Garcia-Parra B, Serrano-Afonso A, Paniagua N. Investigational Drugs for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci*. 2023; 4(16): 2987. doi: 10.3390/ijms241612987.

*Вперше надійшла до редакції 21.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.24+616-092.9+616.379-008.64+612.176

DOI: <https://zenodo.org/records/20358638>

## УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ РЕСПІРАТОРНОГО ВІДДІЛУ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

**Заяць Н.Л.**

*Івано-Франківський національний медичний університет  
Zayats\_Naz@ifnmu.edu.ua*

## ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE RESPIRATORY PART OF THE LUNGS UNDER EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS IN CONDITIONS OF IMMOBILIZATION STRESS

**Zaiats N.L.**

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

*Author information*

*Заяць Н.Л. (Zaiats N.L.): <https://orcid.org/0009-0007-8980-2390>*

### Summary/Резюме

The purpose of the study was to investigate ultrastructural changes in the respiratory part of the lungs in experimental diabetes mellitus (DM) under conditions of immobilization stress (IS). The study was conducted on male white Wistar rats. Experimental animals were divided into three subgroups: in the first subgroup, DM was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin produced by Sigma (USA), dissolved in 0.1 M citrate buffer (pH 4.5), at a dose of 60 mg/kg body weight. In the second subgroup, IS was induced by placing the animals in restraining cages for 6 hours daily over 2 consecutive days. In the third subgroup, IS was modeled against the background of previously induced DM. Lung tissue samples for electron microscopic examination were collected under thiopental sodium anesthesia at a dose of 60 mg/kg body weight. In the experimental groups, the material was collected on day 16 of observation, except for animals of the second subgroup, in which the samples were obtained after 2 days of IS exposure. Lung tissue specimens were fixed in 2.5% glutaraldehyde solution followed by postfixation in 1% osmium tetroxide solution. After dehydration, the material was embedded in epon-araldite. Sections 20–50 nm thick were obtained using a “Tesla BS-490” ultramicrotome. The material was examined using a “PEM-125K” electron microscope. It was established that 14 days after DM induction, mainly reactive changes were observed in the components of the respiratory part of the lungs. Modeling of IS leads to disruption of the structural organization of type I alveolocytes, type II alveolocytes, and endotheliocytes of hemocapillaries. Modeling IS against the background of experimental DM is accompanied by the development of dystrophic and destructive alterations in the components of the respiratory part of the lungs.

**Key words:** *experimental diabetes mellitus, immobilization stress, lungs, respiratory part of the lungs, pathophysiological mechanisms.*

Метою дослідження є вивчення ультраструктурних змін респіраторного відділу легень при експериментальному цукровому діабеті (ЦД) в умовах іммобілізаційного стресу (ІС). Дослідження проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар. Експеримен-

тальні тварини розділили на три підгрупи: тваринам першої підгрупи моделювали ЦД, який відтворювали шляхом внутрішньоочеревиного введення стрептозотоцину фірми «Sigma» (США), розведеного в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5, з розрахунку 60 мг/кг маси тіла. Тваринам другої підгрупи відтворювали ІС шляхом поміщення тварин в клітки-пенали по 6 год. щодня протягом 2-х діб. Тваринам третьої підгрупи моделювали ІС на тлі попередньо змодельованого ЦД. Забір тканини легень для електронно-мікроскопічного дослідження здійснювався під тіопентал-натрієвим знеболенням із розрахунку 60 мг/кг ваги. В експериментальних групах матеріал забирали на 16-ту добу спостереження, за винятком тварин 2-ї групи. У цій підгрупі матеріал був забраний через 2-і доби впливу ІС. Шматочки легеневої тканини фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1% розчині чотириокису осмію, після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, товщиною 20-50 нм, одержані на ультрамікроскопі «Tesla BS-490». Матеріал вивчали на електронному мікроскопі «ПЕМ-125К». Встановлено, що через 14 діб після моделювання ЦД в компонентах респіраторного відділу легень виявляються в основному реактивні зміни. Моделювання ІС призводить до порушення структурної організації альвеолоцитів I, II типів, ендотеліоцитів гемокапілярів. Моделювання стресу на тлі експериментального цукрового діабету супроводжується розвитком дистрофічно-деструктивних змін в компонентах респіраторного відділу легень.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет, іммобілізаційний стрес, легені, респіраторний відділ, патофізіологічні механізми.

Цукровий діабет (ЦД) є одним з найбільш поширених захворювань у сучасному суспільстві [1, 9, 12, 18]. За оцінками Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) очікується, що до 2045 року кількість хворих на ЦД зросте до 629 мільйонів, що свідчить про медико-соціальну проблему як національної системи охорони здоров'я, так і всіх країн світу [5, 13]. У численних експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що ЦД вражає багато органів і систем, серед яких легені є однією з головних мішеней при даній патології [2, 6].

Не менш актуальною проблемою сучасності є проблема стресу [3, 11]. На сьогоднішній день суспільство зазнає все більш зростаючого стресового навантаження [4, 8, 15]. Із літературних джерел відомо, що тривалий вплив на людину і тварину стресу супроводжується виснаженням адаптаційних захисних резервів і призводить до розвитку стрес-індукованих соматичних захворювань [10, 16].

**Метою дослідження** є вивчення ультраструктурних змін респіраторного відділу легень при експериментальному цукровому діабеті в умовах іммобілізацій-

ного стресу.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Експерименти виконані на 40-а білих щурах-самцях лінії Вістар, масою 180-220 г., яких утримували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води. Утримання тварин на дослідження проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» ухвалених Шостим національним конгресом з біоетики (Київ, 2019).

Тварини були розподілені на дві групи: 1-контрольна (n=10); 2-експериментальна (n=30). Експериментальні тварини розділили на три підгрупи: тваринам першої підгрупи (n=10) моделювали ЦД, який відтворювали шляхом внутрішньоочеревиного введення стрептозотоцину фірми «Sigma» (США), розведеного в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5, з розрахунку 60 мг/кг маси тіла. Тваринам другої підгрупи (n=10) відтворювали іммобілізаційний

стрес (ІС) шляхом поміщення тварин в клітки-пенали по 6 год. щодня протягом 2-х діб. Тваринам третьої підгрупи (n=10) моделювали ІС на тлі попередньо змодельованого ЦД (згідно із запатентованою методикою) [17].

Забір тканини легень для електронномікроскопічного дослідження здійснювався під тіопентал-натрієвим знеболенням із розрахунку 60 мг/кг ваги. В експериментальних групах матеріал забирали на 16-ту добу спостереження за винятком тварин 2-ї групи. У цій підгрупі матеріал був забраний через 2-і доби впливу ІС. Шматочки легеневої тканини в розмірі 1x1x1 мм, фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1% розчині чотириокису осмію, після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, товщиною 20-50 нм, одержані на ультрамікротомі «Tesla BS-490». Матеріал вивчали на електронному мікроскопі «ПЕМ-125К» («Se1mi», Україна).

#### Результати досліджень та їх обговорення

Проведені субмікроскопічні дослідження показали, що у тварин першої підгрупи, яким моделювали ЦД, ядра клітин альвеолярного епітелію та ендотеліоцитів гемокапілярів у більшості випадків з матриксом помірної електроннооптичної щільності. Органели даних клітин без особливих структурних змін. У периферійних відділах ендотеліоцитів відмічається підвищена кількість мікропіноцитозних пухирців.

При дослідженні респіраторного відділу легень тварин другої підгрупи, яким моделювали ІС, було встановлено, що ядра альвеолоцитів I типу (A-I), II типу (A-II) та ендотеліоцитів гемокапілярів переважно збільшені в об'ємі і маргінальним розміщенням гранул хроматину. Мітохондрії даних клітин з просвітленим матриксом і поодинокими десорієнтованими кристами. Цистерни і каналці апарату Гольджі (АГ) і гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС) розширені. На зовнішній поверхні цис-

терн ГЕС спостерігається зменшення кількості рибосом. Зміни з боку пластинчастих тілець (ПТ) A-II характеризуються наявністю нерівномірних електроннооптичних проміжків між осміюфільними пластинами. У периферійних відділах A-I та ендотеліальних клітин виявляється підвищення кількості мікропіноцитозних пухирців і дрібних вакуоль. В окремих гемокапілярах визначаються еритроцитарні агрегати, адгезія лейкоцитів і тромбоцитів.

У тварин третьої підгрупи, яким відтворювали ІС на тлі попередньо змодельованого ЦД у цитоплазмі A-I виявляються поодинокі мітохондрії з матриксом слабкої електроннооптичної щільності і дезорганізованими кристами. Поряд із розширеними елементами АГ визначається фрагментація мембран ГЕС. У деяких A-I спостерігаються вітрилоподібні випинання їх периферійної частини. В A-II ядерна оболонка має звивисті контури та утворює неглибокі інвагінації. Мітохондрії з просвітленим матриксом. Складові елементи АГ і ГЕС розширені. Кількість рибосом на мембранах останньої зменшена. ПТ знаходяться на різних стадіях вакуолізації. Ядра ендотеліоцитів з нуклеоплазмою низької електронної щільності. Перинуклеарний простір розширений. Мітохондрії набрякли з редукованими кристами, інші - вакуольно трансформовані. Цистерни і каналці АГ і ГЕС розширені. У перифер-

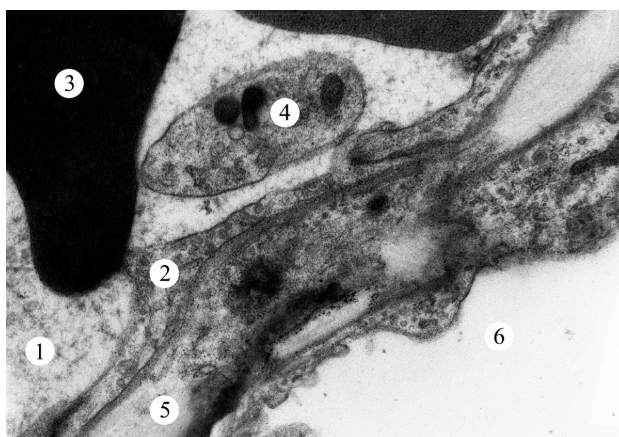


Рис. Ультраструктурна організація респіраторного відділу легень тварин 3-ї підгрупи через 2 доби після початку експерименту. Електронна мікрофотографія. 36.: 6400.  
Позначення: 1 - просвіт гемокапіляра; 2 - ендотеліоцит; 3 - еритроцит; 4 - тромбоцит; 5 - інтерстицій; 6 - простір альвеоли.

ійних відділах А-I та ендотеліоцитів виявляється велика кількість як малих, так і великих мікропінацитозних пухирців, які часто зливаються з утворенням великих вакуолей. У просвіті окремих гемокапілярів визначаються еритроцитарні агрегати, адгезія та агрегація лейкоцитів і тромбоцитів. Інтерстиційна тканина міжальвеолярних перегородок розширена за рахунок набряку, який в окремих ділянках особливо виражений. Пониження електронної щільності інтерстиційної тканини зумовлений розпушенням набряковою рідиною волоконних структур. (Рис.).

Отже, відомо, що стрес може призводити як до адаптації, так і до її зриву та розвитку різноманітних захворювань. При надмірному стресі порушується робота внутрішніх органів і систем [7, 14].

Проведені дослідження довели, що іммобілізаційний стрес, зокрема на стадії тривоги, призводить до порушення структурної організації А-I, А-II та ендотеліоцитів гемокапілярів. Згідно літературних джерел [7, 10, 16] стрес має виражений вплив на морфофункціональний стан різних органів і систем.

Отримані нами дані свідчать, що моделювання ІС на тлі ЦД супроводжуються розвитком дистрофічно-деструктивних змін респіраторного відділу легень. На виражені морфологічні зміни стінки тонкої кишки при поєднаному впливі даних патологічних станів вказують результати досліджень інших науковців [14].

### Висновки

Іммобілізаційний стрес призводить до порушень ультраструктурної організації компонентів респіраторного відділу легень.

Іммобілізаційний стрес на тлі експериментального цукрового діабету супроводжується вираженими змінами структурної організації альвеолоцитів I, II типів, ендотеліоцитів гемокапілярів та порушенням реологічних властивостей крові.

### References

1. Akasaka H, Ohnishi H, Narita Y, Kameda M, Miki T, Takahashi H. The Serum Level of KL-6 Is Associated with the Risk of Insulin Resistance

- and New onset Diabetes Mellitus: The Tanno-Sobetsu Study. *Internal Medicine*. 2017; 56: 3009-3018. DOI: 10.2169/internalmedicine.8716-16
2. Chen X-F, Yan L-J, Lecube A, Tang X. Editorial: Diabetes and Obesity Effects on Lung Function. *Front Endocrinol*. 2020; 11(462): 1-2. DOI: 10.3389/fendo.2020.00462.
3. Dequire F, Thebault-Dagher F, Barlaam F, Knoth IS, Lafontaine MP, Lupien S, et al. The relationship between acute stress and EEG repetition suppression in infants. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 104: 203-209. DOI:10.1016/j.psyneuen.2019.03.004.
4. Fel S, Jurek K, Lenart-Кіоњ K. Relationship between Socio-Demographic Factors and Posttraumatic Stress Disorder: A Cross Sectional Study among Civilian Participants' Hostilities in Ukraine. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(5): 2720. doi: 10.3390/ijerph19052720.
5. Kuziemski K, Slominski W, Jassem E. Impact of diabetes mellitus on functional exercise capacity and pulmonary functions in patients with diabetes and healthy. *BMC Endocrine disorders*. 2019; 19(1):2. doi: 10.1186/s12902-018-0328-1
6. Lecube A, Simo R, Pallayova M, Punjabi NM, Lopez-Cano C, Turino C, et al. Pulmonary function and sleep breathing: two new targets for type 2 diabetes care. *Endocr. Rev*. 2017; 38:550-573. doi: 10.1210/cr.2017-00173.
7. Lyubovich OYe, Klishch IM. Features of the cytokine profile of rats blood in the dynamics of immobilization stress on the background of hypothyroidism. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2019; 1(1): 140-144. DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-140-144. (in Ukrainian).
8. Marin MF, Geoffrion S, Juster RP, Giguire CE, Marchand A, Lupien SJ, et al. High cortisol awakening response in the aftermath of workplace violence exposure moderates the association between acute stress disorder symptoms and PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 104: 238-242. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.03.006.
9. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 128: 40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
10. **Park SE, Park D, Song KI, Seong JK, Chung S, Youn I. Differential heart rate variability and physiological responses associated with accumulated short- and long-term stress in rodents. *Physiol Behav*. 2017; 171: 21-31. doi: 10.1016/**

**j.physbeh.2016.12.036.**

11. Piechaczek CE, Greimel E, Feldmann L, Pehl V, Allgaier AK, Frey M, et al. Interactions between FKBP5 variation and environmental stressors in adolescent Major Depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 106: 28-37. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.03.025.
12. Rajasurya V, Gunasekaran K, Surani S. Interstitial lung disease and diabetes. *World J Diab*. 2020; 11(8), 351-357. DOI: 10.4239/wjd.v11.i8.351.
13. Rani RE, Ebenezer BSI, Venkateswarlu M. A study on pulmonary function parameters in type 2 diabetes mellitus. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2019; 9(1):53–57. doi:10.5455/njppp.2019.0414713112018.
14. Romanyuk SP, Bilinskyi II, Kindrativ EO, Popovych YI, Fedorak VM, Ivantsiv OR, et al. Morphofunctional rearrangement of the wall of the small intestine of rats against the background of experimental diabetes mellitus, stress and their combination. *Bukovinian Medical Herald*. 2022; 26(1): 29-36. DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.4. (in Ukrainian).
15. Urizar GG Jr, Yim IS, Rodriguez A, Schetter CD. The SMART Moms Program: A Randomized Trial of the Impact of Stress Management on Perceived Stress and Cortisol in Low-Income Pregnant Women. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 104: 174-184. DOI:10.1016/j.psyneuen.2019.02.022.
16. Wellman CL, Bollinger JL, Moench KM. Effects of stress on the structure and function of the medial prefrontal cortex: Insights from animal models. *Int Rev Neurobiol*. 2020; 150: 129-153. doi: 10.1016/bs.irn.2019.11.007.
17. Zaiats LM, Zhurakivs'ka OI, Popovych Yul, Ivantsiv OR, Bilins'kyi II, Romaniuk SP, et al. Sposib modeliuвання khronichnoho immobilizatsiinoho stresu na foni rozvytku eksperymental'noho tsukrovoho diabetu [Method for modeling chronic immobilization stress against development of experimental diabetes mellitus]. Patent na korysnu model' №121970 MPK A61KN38/00. Zaiavnyk i patentovlasnyk Ivano-Frankivs'kyi natsional'nyi med. un-t. № u 2017 05992; zaiavl. 15.06.2017; opubl. 26.12.2017, Biul. № 24. (in Ukrainian).
18. Zheng H-L, Xing Y, Li F, Ding W, Ye S-D. Effect of short-term intensive insulin therapy on a-cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Medicine*. 2020; 99:14. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019685>.

*Вперше надійшла до редакції 22.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

142

УДК 616.833-002.3:615.277:616-092.9

DOI: <https://zenodo.org/records/20358647>

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ЦЕНТРАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ХІМОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Кулинич Г.Б.**

*Івано-Франківський національний медичний університет  
e-mail: [galija1979@ukr.net](mailto:galija1979@ukr.net)*

## **EXPERIMENTAL STUDY OF THE FORMATION OF CENTRAL DISORDERS DURING THE USE OF CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS**

**Kulynych H.B.**

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

*Author information*

*Кулинич Г.Б. <https://orcid.org/0000-0002-0233-2282>*

### **Summary/Резюме**

The purpose of the study is to investigate the expression of learning and short-term memory in the dynamics of neurotoxicity induced by both paclitaxel and cisplatin separate and combined administration. The study was conducted on 120 sexually mature male rats. Neuropathy was reproduced by paclitaxel and cisplatin separate and combined administration. The rats were observed for 120 days from the beginning of the trial. Learning

and conditioned reflexes formation and their preservation within 24 hrs were assessed 1, 7, 14, 28, 60, 90 and 120 days after the chemotherapeutic drugs administration. Mnestic disorders development with time-dependent expression was established in rats, in the dynamics of chemotherapeutic neurotoxicity. At the same time, in the dynamics of model neurotoxicity, conditioned reflex both formation and storage failure was observed as a result of cisplatin and paclitaxel separate and combined administration. It is noted that mnestic disorders developed earlier in conditions of paclitaxel and cisplatin combined administration than when these two drugs were used separately. The severity of cognitive disorders in model conditions is characterized by impaired learning processes and short-term memory. The author states that mnestic disorders, which mainly indicate both learning and short-term memory disorders, are characterized by a general pathological dysregulation of peripheral and central neuronal and intracerebral components which mediation involves cortical areas and subcortical structures. A thorough study of the pathophysiological mechanisms of neurotoxicity initiated by chemotherapeutic drugs administration with obvious pathomorphological confirmation, is the background that will allow us to substantiate the experimental efficacy of new pathogenetic scheme of neurotoxicity pharmacocorrection.

**Key words:** *neurotoxicity induced by chemotherapy drugs administration, paclitaxel, cisplatin, learning, short-term memory, memory engram, mnestic disorders, pathophysiological mechanisms, pathogenetically based pharmacocorrection.*

Метою роботи є дослідження вираженості навчання та короткочасної пам'яті в динаміці нейротоксичності, індукованої роздільним та сумісним введенням паклітакселу та цисплатини. Дослідження провели на 120 статевозрілих щурах-самцях. Нейропатію відтворювали шляхом роздільного та сумісного введення паклітакселу та цисплатини. За щурами з початку досліджу спостерігали протягом 120 діб. Через 1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120 діб після введення хіміотерапевтичних препаратів оцінювали вираженість процесів навчання, утворення умовних рефлексів та їх збереження протягом 24 годин. Встановлено, що в щурів у динаміці хіміотерапевтичної нейротоксичності розвиваються мнестичні порушення, вираженість яких має залежний від часу характер. При цьому в динаміці модельної нейротоксичності простежується погіршення формування та зберігання умовного рефлексу внаслідок роздільного та сумісного уведення цисплатини та паклітакселу. Відзначено, що мнестичні розлади розвивалися раніше за умов сумісного уведення паклітакселу та цисплатину, ніж це відбувалося при роздільному введенні цих двох препаратів. Вираженість когнітивних порушень за модельних умов характеризується порушенням процесів навчання та функціонування короткотривалої пам'яті. Автор висловлює, що мнестичні порушення, які засвідчують переважно розлади процесів навчання та короткочасної пам'яті, характеризуються загальною патологічною дизрегуляцією периферичних та центральних нейрональних та внутрішньомозкових компонентів, до опосередкування якої залучені коркові ділянки та підкоркові структури. Ретельне дослідження патофізіологічних механізмів нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів, з обов'язковим патоморфологічним підтвердженням є базисом, який дозволить обґрунтувати за експериментальних умов ефективність нової патогенетичної схеми фармакорекції нейротоксичності, яка досліджується.

**Ключові слова:** *нейротоксичність, індукована введенням хіміотерапевтичних препаратів, паклітаксел, цисплатин, навчання, короткочасна пам'ять, енграма пам'яті, мнестичні порушення, патофізіологічні механізми, патогенетично обґрунтована*

*фармакокорекції.*

З часів перших клінічних випробувань хіміотерапевтичні препарати широко використовувалися в клініці як основний засіб лікування раку в режимах моно- та полі терапії, а також в якості допоміжної терапії після операції [1, 2]. Незважаючи на те, що використання хіміотерапевтичних препаратів покращило виживаність хворих на рак, ці препарати сумно відомі тим, що викликають багато серйозних побічних ефектів, які значно знижують ефективність лікування раку та якість життя пацієнтів [1, 3, 4]. Побічні ефекти хіміотерапії часто призводять до необхідності модифікації доз хіміопрепаратів, відстрочення чергових циклів, а іноді і до повного припинення лікування [4].

Нейротоксичність, а особливо периферична нейропатія, спричинена хіміотерапією (ПНСХ), є одним із специфічних системних ускладнень хіміотерапії, що зачіпають як якість життя онкологічних хворих, так і можливість проведення життєво важливого протипухлинного лікування [4, 5]. Вона потенційно може спричинити зменшення дози хіміотерапії та/або дострокове її припинення [6]. Загальна частота ПНСХ оцінюється приблизно в 38% у пацієнтів, які отримували декілька препаратів [7], хоча цей відсоток змінюється залежно від схем хіміотерапії, її тривалості та методів оцінки [7-9].

Наш інтерес до фундаментальних механізмів нейротоксичності, спричиненої введенням хіміотерапевтичних препаратів (за даними переважної кількості клінічних досліджень, це препарати платини, алкалоїдів барвінку, бортезомібу та/або таксанів [10-12]), обумовлені патогенетичним підходом до перспектив її запобігання та/або профілактики в разі унеможливлення та/або припинення ланцюгів каскадних патогенетичних пато-морфо-біохімічних механізмів шляхом активації самогенетичних механізмів. В цьому аспекті, за нашою думкою, осторонь стали з'ясування механізмів центральної нейротоксичності внаслідок застосування курсів

хіміотерапії, які, зазвичай, тривають довгий час, що є «ідеальним» патогенетичним внеском у розвиток зазначеної форми патології.

Доведено, що нейротоксичність, ініційована введенням таксанів (протипухлинні препарати з широким спектром терапевтичної дії, які зазвичай застосовуються при лікуванні раку яєчників, раку молочної залози, раку легенів, пухлини голови та шиї тощо [13]), обумовлена порушенням функціонування мікротубулярного апарату клітини, наслідком чого є аксональна дегенерація та прогресуюча де мієлінізація, що підвищує проникність мембрани нейрональних клітин і шванівських клітин, зниженням порогу збудливості, зменшенням абсолютної величини потенціалу покою та, принаймні, сприяє спонтанній деполяризації.

Отже, прослідковуючи патофізіологічні механізми нейропатії, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів, слід відзначити мінімальну присутність хаотично проведених клінічних спостережень за онкологічними пацієнтами в аспекті динаміки маніфестації у них (або динаміки розвитку) центральних нервових порушень – таких як, наприклад, порушення емоційного фону, порушення уваги, порушення процесів навчання, вираженість когнітивних функцій тощо [14, 15]. Зрозуміло, що маючи на меті лікування та реабілітацію достатньо складного контингенту онкологічних хворих, основну увагу фахівці приділяють поглиненню терміну їхнього післяопераційного життя (або життя після встановленого діагнозу та початку хіміотерапії).

Ми впевнені, що тривалі дослідження за біологічним організмом в експериментальних умовах, які є тотожними клінічним при введенні хіміотерапевтичних препаратів, дозволять встановити принциповий факт розвитку центральних проявів нейротоксичності, визначити їх провідні патофізіологічні механізми та патоморфологічні кореляти, що сукупно дозволить потім розробити комплексний варіант патогенетично обґрунтованої фар-

макокорекції означених порушень або надасть можливість мінімізувати токсичні ефекти від режимів хіміотерапії.

Певні успіхи в цьому напрямку ми вже досягли, оскільки протягом 120-денного спостереження за щурами із відтвореною моделлю нейротоксичності, індукованою роздільним та сумісним введенням паклітакселу та цисплатини, було встановлено порушення чутливості, м'язової функції та патоморфологічні зміни мозочку та гіпокампу [16-18], що слугувало додатковим поштовхом до проведення наступної серії експериментальних спостережень по вивченню динаміки процесів навчання та короткочасної пам'яті за вказаних умов.

**Метою дослідження** є дослідження вираженості навчання та короткочасної пам'яті в динаміці нейротоксичності, індукованої роздільним та сумісним введенням паклітакселу та цисплатини.

#### **Матеріал і методи дослідження**

Дослідження провели на 120 статевозрілих білих рандомбредних щурах-самцях (віком три місяці, масою 180–220 г). Тварини знаходились за стандартних умов віварію Івано-Франківського національного медичного університету при постійній температурі  $21 \pm 2^\circ\text{C}$ , 55-60% вологості, 12-годинній зміні освітлення, вільним доступом до води та стандартною дієтою. Перед початком експерименту проводили 7-денну адаптацію для усіх тварин.

Експериментальні процедури виконували у період з квітня по жовтень 2025 року відповідно вимогам Гельсінської декларації (Directive 86/609/ЕЕС) та вимог Національного Інституту Здоров'я США щодо поводження з експериментальними тваринами. Протокол дослідження схвалено Комісією з Біоетики Івано-Франківського національного медичного університету.

Всіх тварин рандомізували на наступні 4 групи. Перша група (контроль,  $n=30$ ), до неї входили інтактні тварини, які не отримували жодних лікарських засобів

та утримувалися в ідентичних умовах із експериментальними щурами.

Групу 2 ( $n=30$ ) становили щури, нейротоксичність в яких відтворювали введенням паклітакселу (в/очер, 2.0 мг/кг, чотириразово через день, сумарна доза 8 мг/кг) [19].

Групу 3 ( $n=30$ ) становили щури, нейротоксичність в яких відтворювали введенням цисплатину (в/очер, 2.0 мг/кг, двічі на тиждень упродовж 4 тижнів, сумарна доза 16 мг/кг. Розчин підігрівали до  $37^\circ\text{C}$  безпосередньо перед ін'єкцією.

У щурів групи №4 ( $n=30$ ) комбіновану нейротоксичність відтворювали одночасним введенням цисплатину (сумарна доза 12 мг/кг) та паклітакселу (в/в, 5.0 мг/кг, один раз на тиждень упродовж шести тижнів, сумарна доза 30 мг/кг). Модель комбінованої нейротоксичності відтворено за методикою [20].

За щурами з початку досліду та введення хіміотерапевтичних препаратів спостерігали протягом 120 діб. Через 1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120 діб після введення хіміотерапевтичних препаратів досліджували здатність щурів утворювати та зберігати умовний рефлекс активного уникнення (УРАУ) [21]. Йдеться про оцінку вираженості процесів навчання та короткочасної пам'яті. Для цього щурів містили в прямокутній камері (50x15 см) з металевими стінками заввишки 40 см і металеву підлогу, підключеним до джерела подачі електричного струму. Камера була розділена на 2 однакові частини (по 25x15 см кожна) стінкою з дверкою, яка опускалася вручну. У кожному відсіку були встановлені лампи потужністю 20 Вт. В якості умовного сигналу (УС) використовували включення світла. Безумовним сигналом (БС) служив електричний струм силою 0.5-0.8 мА, який підводили через металеву підлогу [22].

Щурам протягом 5 хв надавали можливість вивчити камеру в умовах відкритої дверці та вимкненого світла. Потім дверця закривали. Через 20 сек світло включали в тій частині, де знаходилася

тварина, і дверцята відкривали. Через 5 сек на підлогу в освітленому відсіку подавали електричний струм, який не відключали до тих пір, поки тварина не переходила до темного відсіку камери. Як тільки щур переходив до темного відсіку камери, дверцята закривали і припиняли дію умовного і безумовного сигналів. Після зміненого міжсигнального інтервалу (30-90 сек) включали світло в темній частині камери, дверцята відкривали, і змушували тварину перейти на протилежний бік, після чого повторювали вищенаведену послідовність подій. Навчання тривало доти, поки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовно використаних УС.

Збереження навичу в пам'яті перевіряли через 24 год (короткострокова пам'ять) аналогічним чином, тобто шляхом пред'явлення спочатку умовного, а потім і безумовного сигналів. Подібну комбінацію сигналів повторювали доти, поки тварина не досягало показника 9 уникнень із 10 послідовних використань УС.

В якості інтегративного показника вираженості мнестичних функцій обраховували показник «збереження», який розраховували як різницю між кількістю суміщень УС і БС, необхідних для виникнення навичу, і кількістю суміщень, необхідних для відтворення навичу через добу, розділене на кількість суміщень, потрібних для виникнення навичу [21, 22].

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію Бонфероні.  $p < 0.05$  обирали як критерій вірогідності.

#### **Результати досліджень та їх обговорення.**

Тваринам спочатку пред'являли умовний подразник, а через 5 сек - безумовний. Після серії ударів електричним струмом тварина спочатку завмирала, а потім намагалася втекти від електричних ударів. Спочатку щурам контрольної групи було потрібно 14-21 сек для досягнення мети, після чого час пробіжки скоро-

чувалася. Розвивалася реакція випередження - після пред'явлення умовного подразника тварина переходило на протилежний бік до отримання електричного подразнення. Закріплення реакції випередження було критерієм формування УРАУ.

Протягом перших 14 діб досліду число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, було співставним в усіх досліджуваних групах щурів ( $p > 0.05$ ; Рис. 1).

На 28-й добі досліду число суміщень УС і БС в щурів 3 групи, необхідних для виникнення УРАУ, було на 44.0% більше, ніж в контрольних спостереженнях ( $p < 0.05$ ). На 60-й добі досліду досліджувані показники у щурів із роздільним та сумісним уведенням паклітакселу та цисплатини в середньому на 38.6% – 64.7% перевищували аналогічний контрольний показник ( $p < 0.05$ ). Аналогічну спрямованість отриманих даних ми реєстрували на 90-й та 120-й добах досліду, але відзначимо, що в ці терміни величини досліджуваного показника в щурів із сумісним уведенням цисплатини та паклітакселу суттєво перевищували відповідні дані в групах щурів із роздільним уведенням зазначених хіміотерапевтичних препаратів ( $p < 0.05$ ).

При дослідженні динаміки змін короткочасної пам'яті при відтворенні нейротоксичності внаслідок роздільного та сумісного уведення цисплатини та паклітакселу з'ясували, що кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення УР, у щурів всіх дослідних груп була співставною протягом перших двох тижнів експерименту (Рис. 2). При цьому на 28-й добі досліду величина досліджуваного показника у щурів із сумісним уведенням цисплатини та паклітакселу вдвічі перевищувала аналогічний показник в контрольній групі щурів ( $p < 0.05$ ).

Починаючи з 60-ї доби досліду й до його закінчення величини досліджуваного показника в групах щурів із роздільним

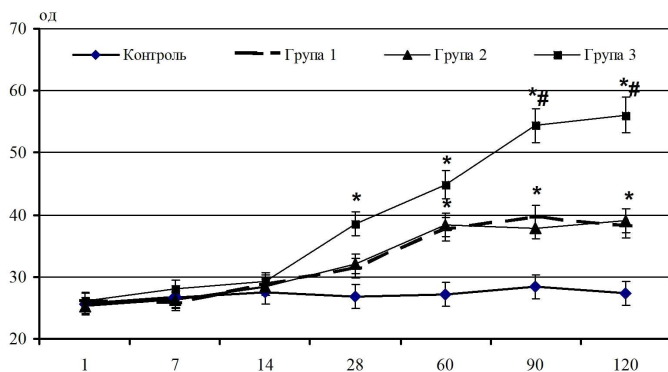


Рис. 1. Зміни кількості суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ в динаміці експериментальної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним уведенням щурам цисплатини та паклітакселу.

Позначення: за віссю ординат – кількості показники суміщень умовного стимулу і безумовного стимулів;  
 за віссю абсцис (1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120) – доби проведення досліду.  
 Примітки: \* –  $p < 0.05$  – достовірні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними значеннями у щурів контрольної групи;  
 # –  $p < 0.05$  – достовірні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними значеннями у щурів із роздільним введенням паклітакселу та цисплатини.

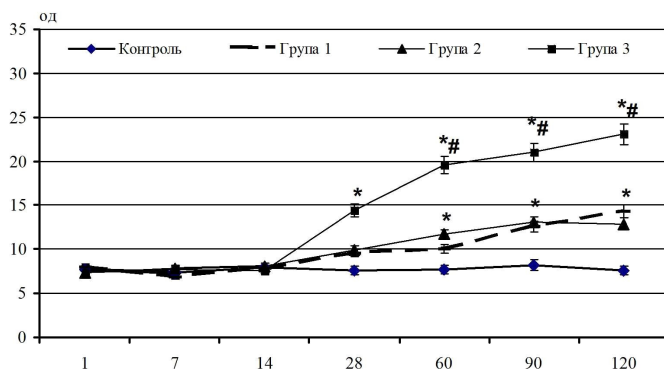


Рис. 2. Зміни кількості суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення УР в динаміці експериментальної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним уведенням щурам цисплатини та паклітакселу.

Позначення і примітки - такі ж самі, як і на Рис. 1.

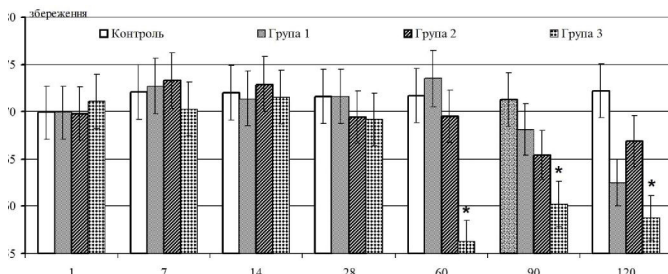


Рис. 3. Зміни показник «збереження» в динаміці експериментальної нейротоксичності, ініційованої роздільним та сумісним уведенням щурам цисплатини та паклітакселу.

Позначення і примітки - такі ж самі, як і на Рис. 1.

логічні контрольні показники ( $p < 0.05$ ). За цих умов, на 60-й, 90-й та 120-й добах досліду кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення УР, в щурів із сумісним уведенням паклітакселу та цисплатини в середньому на 91% та 67% (60-а доба досліду), на 68% та 61% (90-а доба досліду) і на 62% та 79% (120-а доба досліду) була більше при порівнянні з відповідними показниками в групах щурів із роздільним уведенням цих хіміотерапевтичних препаратів (в усіх випадках  $p < 0.05$ ).

Абсолютні величини інтегрального показника «збереження», розраховані в динаміці відтворення нейротоксичності внаслідок роздільного та сумісного уведення цисплатини та паклітакселу, його суттєві зміни, починаючи з 60-ї доби досліду, коли досліджуваний показник у щурів із сумісним уведенням цисплатини та паклітакселу виявився на 21.5% менше відповідно такого показника в інтактних щурів (Рис. 3;  $p < 0.05$ ).

Аналогічну спрямованість даних, які доводять менші показники «збереження» сформованої енграми пам'яті у щурів із сумісним уведенням цисплатини та паклітакселу, ми зареєстрували на 90-й та 120-й добах досліду (в усіх випадках  $p < 0.05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у щурів у динаміці хіміотерапевтичної нейротоксичності розвиваються мнестичні порушення, вираженість яких має залежний від

та сумісним уведенням паклітакселу та цисплатини суттєво перевищували ана-

часу характер.

Виразеність сформованих когнітив-

них порушень характеризується порушенням процесів навчання та функціонування короткотривалої пам'яті, тобто процесів вироблення та утримання енграми пам'яті, що з фундаментальної точки зору охоплює залучення всього нейрофізіологічного арсеналу процесів формування та зберігання умовних рефлексів з акцентом на нейрональні, синаптичні та нейромедіаторні механізми, реалізація яких відбувається за участю підкоркових та кортикальних утворень.

Аналіз отриманих даних засвідчив співставну спрямованість погіршення формування та зберігання умовного рефлексу в динаміці нейротоксичності внаслідок роздільного та сумісного уведення цисплатини та паклітакселу, причому інтегральний показник «збереження» також довів вірність отриманих результатів.

При обговоренні отриманих даних звернемо увагу на наступних положеннях. По-перше, звернемо увагу на методологічній побудові досліджу. У клінічній онкології поєднання таксанів і сполук платини стало вважається стандартним підходом до лікування пухлин яєчників, шийки матки та немалоклітинного раку легень. Подібні хіміотерапевтичні схеми часто спричиняють виражену нейротоксичність за рахунок сумарного впливу кількох механізмів: порушення аксонального транспорту, енергетичної дисфункції, активації мікроглії, цитокинових змін і ушкодження ендотелію [23, 24].

По-друге, нами було обрано клінічно валідну модель, що підтверджується клінічними даними з щотижневим уведенням цисплатину і паклітакселу при раку шийки матки [25], комбінованим уведенням паклітакселу та цисплатину у GOG-252 при раку яєчників [26] та у пацієнтів із не дрібноклітинним раком легень [27]. Отже, застосована нами комбінована модель у щурів повноцінно відтворює спектр периферичних та центральних нейротоксичних змін, від аксональної та мієлінової дегенерації до нейрозапалення, порушення нейро-гліо-судинної взаємодії та когнітивних проявів ХІПН.

По-третє, наші попередні дані довели розвиток сенсорних порушень за умов застосованої моделі нейротоксичності, співставлення патофізіологічних механізмів яких дозволяє говорити про спільні каскадні механізми ураження нервових клітин, рецепторних механізмів, нейрогліальних комплексів, провідникових елементів та інших структурних компонентів нервової рефлекторної регуляції функцій, залучення яких до опосередкування токсичного ураження нервової системи при застосуванні хіміотерапевтичних препаратів реалізує комплекс периферичних та центральних уражень [28]. Стосовно центральних уражень за умов відтвореної моделі нейротоксичності зауважимо, що з часом її динаміки досягається формування амнестичних ефектів, імплементація яких пояснюється додатковою до патофізіологічних механізмів компрометацією морфологічної структури та біохімічних процесів. Останнє вважаємо важливим з фундаментальної точки зору, оскільки за умов досліджу погіршується процес навчання, формування та утримання енграми пам'яті, який має залежний від часу характер та висвітлює залучення центральних мозкових утворень до їх маніфестації.

В-четверте, звертаємо увагу на тимчасових аспектах сформованих мнестичних порушень. Важливо те, що, мнестичні розлади розвивалися раніше за умов сумісного уведення паклітакселу та цисплатину (28 доба досліджу), ніж це відбувалося при роздільному введенні цих двох препаратів (60 доба досліджу). І, зважаючи на дані про сенсорні порушення за умов застосованої моделі нейротоксичності, відзначаємо приблизно місячний інтервал між розвитком сенсорних (14-28 доби досліджу) та мнестичних (28-60 доби досліджу) розладів, що є також важливим фактом для аналітичного розгляду [24]. З огляду на механізми реалізації ефектів паклітакселу та цисплатину зрозуміло, що до 28-ї доби моделі вже сформувалися процеси демієлінізації нервових волокон, наслідком чого є стабілізація нейроток-

сичного процесу з вираженим руйнуванням внутрішньоклітинного матриксу.

Відомо, що на 60-120-ту добу нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів, відбувається структурна адаптація ультраструктурної організації без повної нормалізації [29]. Це відповідає сучасним уявленням про неповне відновлення структур центральної нервової системи після цитостатичного впливу та можливість формування стійких когнітивних і рухових порушень [30, 31].

Отже, з фундаментальної точки зору виявлені мнестичні порушення, які засвідчують переважно розлади процесів навчання та короткочасної пам'яті, характеризуються загальною патологічною дизрегуляцією периферичних та центральних нейрональних та внутрішньомозкових компонентів, до опосередкування якої залучені коркові ділянки та підкоркові структури на прикладі гіпокампу, лімбічної системи, середнього та довгастого мозку. Враховуючи це, ми знову акцентуємо увагу на вірність нашого припущення стосовно спільних патофізіологічних механізмів канцерогенезу, процесів формування та збереження енграми пам'яті, запалення та сенсомоторною чутливістю. Розуміння таких патофізіологічних взаємозв'язків вважаємо важливими з точки зору перспективної розробки фармакологічної корекції та/або профілактики нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів.

Впевнені, що ретельне дослідження патофізіологічних механізмів нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів, з обов'язковим патоморфологічним підтвердженням є базисом, який дозволить обґрунтувати за експериментальних умов ефективність нової патогенетичної схеми фармакорекції нейротоксичності, яка досліджується.

### Висновки

1. В щурів у динаміці хіміотерапевтичної нейротоксичності розвиваються мнестичні порушення, вираженість яких має залежний від часу характер.

2. В динаміці модельної нейротоксичності простежується погіршення формування та зберігання умовного рефлексу внаслідок роздільного та сумісного уведення цисплатини та паклітакселу, причому інтегральний показник «збереження» також довів вірність отриманих результатів.
3. Мнестичні розлади розвивалися раніше за умов сумісного уведення паклітакселу та цисплатину (28 доба досліджу), ніж це відбувалося при роздільному введенні цих двох препаратів (60 доба досліджу).
4. Вираженість когнітивних порушень за модельних умов характеризується порушенням процесів навчання та функціонування короткотривалої пам'яті.
5. Патофізіологічні механізми зареєстрованого когнітивного дефіциту включають до себе додаткову компротацію морфологічної структури та біохімічних процесів.
6. Мнестичні порушення, які засвідчують переважно розлади процесів навчання та короткочасної пам'яті, характеризуються загальною патологічною дизрегуляцією периферичних та центральних нейрональних та внутрішньомозкових компонентів, до опосередкування якої залучені коркові ділянки та підкоркові структури.

### References/Література

1. Belsky JA, Wolf K, Setty BA. A Case of Resolved Vincristine-Induced Constipation Following Osteopathic Medicine in a Patient with Infantile Fibrosarcoma. *J. Am. Osteopath Assoc.* 2020; 120: 691–695. doi:10.7556/jaoa.2020.102
2. Brandolini L, D'angelo M, Antonosante A, Allegretti M, Cimini A. Chemokine Signaling in Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: doi:10.3390/ijms20122904
3. Bechakra M, Nieuwenhoff MD, van Rosmalen J, Groeneveld GJ, Scheltens-de Boer M, Sonneveld P. et al. Clinical, Electrophysiological, and Cutaneous Innervation Changes in Patients with

- Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy Reveal Insight into Mechanisms of Neuropathic Pain. *Mol. Pain.* 2018; 14: 1744806918797042. doi:10.1177/1744806918797042
4. Was H, Borkowska A, Bagues A, Tu L, Liu JYH, Lu Z, Rudd JA, Nurgali K and Abalo R (2022) Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front. Pharmacol.* 13:750507. doi: 10.3389/fphar.2022.750507
  5. Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D. et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 125: 767-774. DOI: 10.1007/s10549-010-1278-0
  6. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: A Current Review. *Ann. Neurol.* 2017; 81: 772-781. doi:10.1002/ana.24951
  7. Cavaletti G, Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer.* 2002; 38: 1832-1837. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00229-0.
  8. Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S, Eurelings M, Minnema MC, Eeltink CM. et al. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer.* 2016; 24(6): 2411-2420. doi: 10.1007/s00520-015-3032-y.
  9. Rattanakrong N, Thipprasopchock S, Siriphorn A, Boonyong S. Reliability and Validity of the EORTC QLQ-CIPN20 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-Item Scale) among Thai Women with Breast Cancer Undergoing Taxane-Based Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022; 23(5): 1547-1553.
  10. Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, Reid B, Dhaibar HA, Cruz-Topete D. et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update. *Biomed Pharmacother.* 2022; 147: 112671. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112671.
  11. Hershman DL, Lacchetti CV, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32(18): 1941-1967
  12. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL. et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; 8(28): 325-3348. doi: 10.1200/JCO.20.01399.
  13. Michel LL, Schwarz D, Romar P, Feisst M, Hamberger D, Priester A et al. Efficacy of Hand Cooling and Compression in Preventing Taxane-Induced Neuropathy: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2025; 11(4): 408-415. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.0001.
  14. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther.* 2021; 9(2): 385-450. doi: 10.1007/s40487-021-00168-y.
  15. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10: 174. doi: 10.3389/fnmol.2017.00174.
  16. Кулинич ГБ, Дячук ОІ, Тірон ОІ. Рухові та сенсорні порушення при хіміотерапевтично індукованій нейропатії: оцінка за допомогою тестів на сітці, фон фрея та гарячої пластини. Перспективи та інновації науки. 2025; 8(54): 2230-2239. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8\(54\)-2230-2239](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-2230-2239)
  17. Кулинич ГБ. Динаміка змін больової реакції та холодової алодинії за умов експериментального відтворення нейротоксичності, ініційованої введенням хіміотерапевтичних препаратів. Вісник морської медицини. 2026; 1(110): 158-166. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.19373002>
  18. Kulynych HB, Herashchenko SB, Fedorak VM, Yurah HYu, Polyvkan MI, Atamanchuk OV. Dynamics of hippocampal morphological changes in condition of cisplatin and paclitaxel combined administration. *Reports of Morphology.* 2026; 32(1): 5-12. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2026-32\(1\)-01](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2026-32(1)-01).
  19. Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain.* 2001; 94(3): 293-304. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00363-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00363-3)
  20. Carozzi VA, Chiorazzi A, Canta A, Oggioni N, Gilardini A, Rodriguez-Menendez V. et al. Effect of the chronic combined administration of cisplatin and paclitaxel in a rat model of peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer.* 2009; 45(4): 656-665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.038>
  21. Kirchev V.V. Cognitive function restoration in rats with chronic brain ischemia using Semax

- and hopantenic acid comprehensive administration. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(4): 404-422.
22. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системна патологічна дезінтеграція при хронічній ішемії мозку. Експериментально-клінічні аспекти. - Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
  23. Bechakra M, Nieuwenhoff MD, van Rosmalen J, Groeneveld GJ, Scheltens-de Boer M, Sonneveld P. et al. Clinical, Electrophysiological, and Cutaneous Innervation Changes in Patients with Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy Reveal Insight into Mechanisms of Neuropathic Pain. *Mol Pain*. 2018; 14: 1744806918797042. doi:10.1177/1744806918797042
  24. Zajńczkowska R, Kocot-Krpska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 1451. doi:10.3390/ijms20061451
  25. Shim SH, Lim J, Kim JH, Lee YJ, Ha HI, Lim MC. et al. Trends in the incidence and survival outcomes of endometrial cancer in Korea: a nationwide population-based cohort study. *J Gynecol Oncol*. 2024; 35(3): 32. doi: 10.3802/jgo.2024.35.e32.
  26. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, Di Silvestro PA et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(16): 1380-1390. doi: 10.1200/JCO.18.01568.
  27. Reck M, Wehler T, Orlandi F, Nogami N, Barone C, Moro-Sibilot D. et al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(22): 2530-2542. doi: 10.1200/JCO.19.03158.
  28. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology Vinnitsia: Nova Knyha*. 2016: 722.
  29. Кулинич ГБ. Морфологічні зміни мозочка щурів за умов паклітаксел-індукованої нейротоксичності та лікувального застосування вортиоксетину. *Art of medicine*. 2026; 37(1): 55-61. <https://www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1479>
  30. Abdel Mohsen AF, Ahmed NA, Altaib ZM, Zaher SM. Effect of cisplatin on cerebellar cortex of albino rat and possible protective role of granulocyte colony stimulating factor versus Citrullus lanatus juice: a histological study. *Egypt J Histol*. 2020;43(3):702-17. doi: <https://doi.org/10.21608/ejh.2019.19193.1197>;
  31. El-Dein MA, Marawan MA, Hamouda SA, Mansour HAEN, Abou-El Nag AM. Ameliorative effect of gum arabic-coated selenium nanoparticles on cisplatin-induced cerebellar neurotoxicity in rats. *Sci Rep*. 2026;16:6354. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-026-37185-8>
- Вперше надійшла до редакції 29.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 612.015.3:577.118-057.875

DOI: <https://zenodo.org/records/20358660>

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТОКСИЧНИХ ТА ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ: БАГАТОРІЧНИЙ ЕЛЕМЕНТНИЙ АНАЛІЗ У КОНТЕКСТІ СТРЕСОВИХ НАВАНТАЖЕНЬ

Пихтєєва О.Г.<sup>1</sup>, Большой Д.В.<sup>1</sup>, Пихтєєва О.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Український НДІ медицини транспорту, г. Одеса

<sup>2</sup>Одеський обласний клінічний центр

## INTERRELATIONSHIP OF TOXIC AND ESSENTIAL ELEMENTS IN THE HUMAN BODY: A LONG-TERM ELEMENTAL ANALYSIS IN THE CONTEXT OF STRESS LOADS

Pykhtieieva E.G.<sup>1</sup>, Bolshoy D.V.<sup>1</sup>, Pykhtieieva O.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Scientific Research Institute of Medicine of Transport, Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>Odesa Regional Clinical Center

### Authors information

Пихтєєва О.Г. (Pykhtieieva E.G.) <https://orcid.org/0000-0002-8765-2380>

Большой Д.В. (Bolshoy D.V.) <https://orcid.org/0000-0002-9388-750X>

Пихтєєва О.Д. (Pykhtieieva O.D.) <https://orcid.org/0000-0002-8953-0619>

### Summary/Резюме

The study presents the results of a long-term (2014–2026) elemental analysis of whole blood in a population, focusing on the dyshomeostasis of essential and toxic trace elements under chronic stress. The authors analyze shifts in mineral status across three historical periods: “peacetime,” the COVID-19 pandemic, and wartime. It was established that a deficiency of essential elements (zinc, selenium, iron) leads to increased accumulation of heavy metals (cadmium, lead) through mechanisms of molecular mimicry and non-selective activation of cell membrane transport systems. Statistical analysis of a sample (over 18,000 individuals) confirms that contemporary stressors provoke a systemic imbalance, clinically manifesting as reduced physiological resistance and non-specific fatigue. The study highlights the necessity of monitoring elemental status to address pathological conditions within the “gray zone” between health and disease.

**Keywords:** *dyshomeostasis, essential trace elements, heavy metals, molecular mimicry, chronic stress, elemental analysis, martial law.*

У роботі представлено результати багаторічного (2014–2026 рр.) елементного аналізу цільної крові населення, спрямованого на вивчення дисгомеостазу есенціальних та токсичних мікроелементів в умовах хронічного стресу. Автори аналізують зміни мінерального статусу в три історичні періоди: «мирний час», пандемія COVID-19 та воєнний стан. Встановлено, що дефіцит життєво-необхідних елементів (цинк, селен, залізо) призводить до підвищеного накопичення важких металів (кадмій, свинець) внаслідок механізмів молекулярної мімікрії та неселективної активації транспортних систем мембран клітин. Статистичний аналіз вибірки (понад 18 000 осіб) підтверджує, що сучасні стресогенні фактори провокують системний дисбаланс, який клінічно проявляється зниженням резистентності організму та неспецифічними сим-

птомами стомлюваності. Результати дослідження підкреслюють необхідність моніторингу елементного статусу для корекції патологічних станів у «сірій зоні» між здоров'ям та хворобою.

**Ключові слова:** дисгомеостаз, есенціальні мікроелементи, важкі метали, молекулярна мімікрія, хронічний стрес, елементний аналіз, воєнний стан.

### Актуальність

Початок XXI-го століття ознаменувався не тільки суттєвим зростанням темпів науково-технічного прогресу, але й прогресивним антропогенним навантаженням на всі сфери життєдіяльності людини. З 1974 р., коли ВООЗ віднесла важкі метали (ВМ): (кадмій, свинець і ртуть) до пріоритетних забруднювачів природного середовища, біологічна дія їх широко вивчається і вміст контролюється на всіх етапах господарської діяльності (в продуктах харчування, питній воді, ґрунтах, повітрі, полімерних матеріалах, тощо). Випадки професійного або екологічного отруєння ВМ в XXI столітті визначаються вкрай рідко, але на порядок денний стає інша проблема. За останні 50 років суттєво змінилися підходи до сільськогосподарської діяльності (рослинництва та тваринництва), відбулося виснаження сільськогосподарських ґрунтів, змінився склад кормів. Це призвело до зниження в продуктах харчування життєво-необхідних (есенціальних) елементів (ЕМ) (цинку, селену, міді, заліза). Нестача ЕМ призводить до того, що рівні ВМ в крові, які ще 50 років тому вважались безпечними, зараз можуть спричиняти хронічне низькодозове навантаження. Це відбувається тому, що транспортні системи мембран клітин ссавців не мають спеціалізованих каналів або рецепторів для імпорту ксенобіотичних важких металів, таких як свинець, кадмій та ртуть [1]. Проникнення цих токсикантів через біологічні бар'єри (кишковий епітелій, гематоенцефалічний бар'єр, плаценту та ниркові канальці) відбувається шляхом молекулярної мімікрії — біохімічного механізму, за якого іони токсичних металів імітують фізико-хімічні властивості (іонний радіус, заряд, координаційну геометрію)

есенціальних катіонів, зокрема цинку, заліза, міді та кальцію. Докладно ми писали про це в нашій монографії [2].

Компенсаторна реакція організму на дефіцит есенціальних мікроелементів створює замкнене патологічне коло [3]. За умов недостатності заліза, цинку або кальцію відбувається транскрипційна активація генів, що кодують DMT1, ZIP8 та ZIP14, з метою максимізації поглинання залишків нутрієнтів з раціону. Проте гіперекспресія цих білків призводить до пропорційного збільшення абсорбції екологічно присутніх кадмію та свинцю. Залізодефіцитні стани та анемія безпосередньо корелюють із підвищеним рівнем накопичення міді, кадмію та свинцю в крові, що вказує на неселективність активованих імпортуючих систем.

Для розуміння фізіологічних взаємозв'язків між елементами в нормі, за відсутності вираженого стресу, велике значення мають популяційні дані.

Відомо, що фізіологічні потреби в ЕМ збільшуються під час активного росту, вагітності, а також при підвищених фізичних, емоційних або фізіологічних навантаженнях [4]. За останні десятиріччя Україна переживає дві кризи поспіль: це епідемія Covid-19 [5, 6] та війна, яка триває з 24 лютого 2022 року [7].

Наша лабораторія спеціалізується на елементному аналізі, який ми проводимо з 1999 р., і особливо активно з 2014 р. Велика кількість обстежених людей дає можливість провести порівняльні дослідження мікроелементного стану населення в різні періоди, які ми умовно поділили на «мирний час» до 2020 р., «Covid-19» 2020-лютий 2022 р, «воєнний час» 2022-2026 рр).

## Матеріали та методи

При обстеженні людей в якості біо-субстратів використовували волосся, кров (цільну, або еритроцитарну масу и сироватку), сечу. В данній статті розглядаємо вміст елементів в цільній крові. Пробопідготовку проводили загальноприйнятими методами з урахуванням доповнень та змін, запропонованих нами в ході попередніх аналітичних досліджень. Вимірювання вмісту ВМ проводили методами класичного спектрального аналізу: атомно-емісійної спектроскопії з електродугової атомізацією на спектрометрі ЭМАС-200 CCD, атомно-абсорбційному спектрометрі «Сатурн-3» з електротермічною та полум'яневою атомізацією. Вимірювання вмісту ртуті проводили методом атомної абсорбції «холодної пари» на приладі «Юлія-2М», модернізованому в ФХІ ім. Богатського НАН України. На момент проведення вимірювань всі прилади проходили щорічну державну повірку.

## Результати та їх обговорення

З 2014 року нами обстежено більше 18 000 людей на вміст різних елементів, найчастіше — токсичних ВМ, цинку та селену. Розуміючи, що отримані дані не є репрезентативною вибіркою для дослідження рівня популяції або динаміки громадського здоров'я (розглядаються індивідуальні діагностичні показники, які демонструють високу варіабельність, зумовлену індивідуальними факторами (дієта, прийом добавок, стан здоров'я, місце проживання (Табл. 1), а не лише зовнішніми історичними подіями), тем не менш ми вважаємо що велика кількість проведених вимірювань дозволяє провести порівняльний аналіз за різні періоди. Простежити за рівнем стресу кожної конкретної людини протягом такого тривалого часу неможливо, проте оцінити вплив стресогенних факторів можна статистично на великій вибірці людей.

Проведені нами епідеміологічні дослідження вмісту ВМ в крові показали, що достатньо високий відсоток населення має дисгемеостаз есенціальних металів

(рис. 1-3). Під дисгемеостазом розуміють підвищення, зниження або порушення співвідношення провідних біологічно значущих (есенціальних) металів з різноманітними функціональними зрушеннями в організмі, що може бути викликано дисбалансом надходження, утилізації та виведення токсичних та есенціальних важких металів. Такі стани можуть мати первинний або вторинний характер та проявляються неспецифічними симптомами (підвищення стомлюваності, зниження загальної та імунологічної резистентності, дерматологічні проблеми тощо) та розвиваються протягом тривалого часу.

Це кореспондується, зокрема, з даними про вміст ВМ в біосубстратах людей з різних країн світу [1, 4].

Вміст важких металів в організмі людини є динамічним показником, що відображає кумулятивний вплив навколишнього середовища, раціону харчування та фізіологічного стану організму.

Токсичні важкі метали (Pb, Cd, Hg) не мають відомих біологічних функцій і здатні викликати системну токсичність навіть у низьких концентраціях, особливо на фоні дефіциту есенціальних елементів.

Одним із найнебезпечніших токсикантів є Pb. Близько 90 % загального вмісту свинцю депонується в кістковій тканині та зубах, причому цей показник збільшується з віком. Молекулярний патогенез свинцевої інтоксикації базується на витісненні цинку із металопротеїнів, де він виконує каталітичну або структурну роль [8]. Головною біохімічною мішенню свинцю є фермент гемопоетичного тракту — дегідратаза δ-амінолевулінової кислоти. На транскрипційному рівні свинець аналогічно мімікрує під цинк у доменах «цинкових пальців» (Zinc Finger Proteins, ZFPs) транскрипційних факторів Sp1 та Egr-1. Заміна Zn на Pb у тетраедричному координаційному вузлі (сформованому залишками Cys та His) змінює радіус вигину пальцеподібної петлі, що унеможливує її заходження у велику борозенку подвійної спіралі ДНК. Це призводить до

Таблиця 1

Статистичний аналіз вмісту елементів в цільній крові в різні історичні періоди, мг/л

	Мирний час	COVID-19	Війна	Мирний час	COVID-20	Війна
	<b>Цинк</b>			<b>Мідь</b>		
<b>Норма</b>	4,0 — 9,0 мг/л*			0,7 — 1,4 мг/л		
Мін.знач.	0,94	0,93	0,94	0,302	0,2162	0,328
1 кварт.	2,90	2,95	3,10	0,498	0,597	0,688
Медіана	4,96	4,23	3,94	0,710	0,713	0,786
3 кварт.	6,87	5,99	4,92	0,962	0,838	0,947
Макс.зн.	14,80	12,38	15,94	2,230	1,323	1,752
Всього	314	836	13721	249	220	521
	<b>Магній</b>			<b>Кальцій</b>		
<b>Норма</b>	20 — 32 мг/л			40 — 50 мг/л		
Мін.знач.	9,54	10,41	10,41	22,95	15,79	25,44
1 кварт.	21,14	20,14	20,14	40,76	38,36	35,27
Медіана	27,10	27,25	27,25	43,65	42,05	40,73
3 кварт.	31,15	33,89	33,89	55,93	47,19	48,74
Макс.зн.	54,70	57,96	57,96	69,80	56,94	60,74
Всього	141	249	74	52	58	73
	<b>Залізо</b>			<b>Марганець</b>		
<b>Норма</b>	460 — 760 мг/л			0,007 — 0,035 мг/л		
Мін.знач.	278,4	302,8	270,86	0,002	0,002	0,002
1 кварт.	446,175	431,6525	455,51	0,011	0,007	0,011
Медіана	515,8	494,1	521,58	0,018	0,013	0,015
3 кварт.	610,3	575,8	608,15	0,027	0,025	0,026
Макс.зн.	1175,4	826,4	965,4	0,053	0,049	0,098
Всього	66	172	219	96	115	468
	<b>Селен</b>			<b>Ртуть</b>		
<b>Норма</b>	0,05 - 0,28 мг/л			< 0,025 (0,035*) мг/л		
Мін.знач.	0,005	0,028	0,012	0,0001	0,0001	0,0001
1 кварт.	0,041	0,064	0,079	0,0013	0,0011	0,0022
Медіана	0,059	0,086	0,108	0,0028	0,0027	0,0053
3 кварт.	0,089	0,103	0,159	0,0088	0,0070	0,0119
Макс.зн.	0,379	0,302	0,288	0,0782	0,1294	0,1359
Всього	351	1366	5224	142	144	846
	<b>Свинець</b>			<b>Кадмій</b>		
<b>Норма</b>	< 0,09 (0,05*) мг/л			< 0,01 мг/л		
Мін.знач.	0,000	0,006	0,001	0,0001	0,0001	0,0001
1 кварт.	0,012	0,033	0,019	0,0006	0,0008	0,0016
Медіана	0,028	0,053	0,036	0,0018	0,0023	0,0033
3 кварт.	0,059	0,070	0,058	0,00445	0,0046	0,0060
Макс.зн.	0,352	0,247	0,568	0,0420	0,0130	0,0258
Всього	160	153	736	105	102	535

Примітка \* — фізіологічний оптимум

блокування експресії генів, відповідальних за синаптичну пластичність, мієлінізацію та клітинний ріст, що лежить в основі глибоких когнітивних та нейрологічних порушень [9]. У періоди хронічного психоемоційного стресу (наприклад, війна в Україні 2022–2026 рр.) підвищений рівень кортизолу активує остеокласти, що призводить до резорбції кістки та викиду накопиченого свинцю в системний кровотік і сечу. Визначені індивідуальні результати по свинцю в крові коливаються в широкому діапазоні значень, які пов'язані з як з ендогенними факторами (психофізіологічна реакція на стрес, дефіцит кальцію та цинку), так і з екологічним забрудненням.

Аналогічна ситуація спостерігається з кадмієм. Cd має надзвичайно тривалий період напіввиведення (16–30 років) і накопичується переважно в нирках і печінці.

дефіцит заліза та цинку), так і з екологічними факторами. Суттєву роль вносять воєнні дії: кадмій використовується у військовій промисловості для обробки поверхонь (захист від корозії) в системах озброєння

Наявність ртуті (Hg) в крові є індикатором харчової експозиції та антропогенного (в т.ч. в результаті бойових дій) забруднення. Організм використовує селен (Se) для нейтралізації ртуті шляхом утворення інертних селенідів, що може призводити до вторинного дефіциту селену [10, 11].

Токсичні метали проникають у клітини, використовуючи «молекулярну мімікрію». Вони маскуються під есенціальні елементи, використовуючи ті самі білки-транспортери. Найпотужнішим транспортером є DMT1, який переносить

Основним джерелом потрапляння кадмію є тютюнопаління. Заходи держави щодо зниження використання тютюнових виробів привели к популяційному зниженню вміста кадмію в крові в порівнянні з даними 2009-2016 рр. Також спостерігається кореляція між Cd та ІМТ: жирова тканина може виступати місцем депонування або впливати на утримання металу в організмі. Сучасні дослідження показують, що несприятливі наслідки здоров'я від впливу кадмію можуть виявлятися при нижчих концентраціях, ніж передбачалося раніше, переважно у вигляді ушкодження нирок. Визначені індивідуальні результати по кадмію в крові також коливаються в широкому діапазоні значень, які пов'язані з як з індивідуальними причинами (харчові вподобання,



Рис. 1. Розподіл населення, % по вмісту есенціальних і токсичних елементів в крові в різні періоди.

не тільки залізо (Fe) та цинк (Zn), а й свинець (Pb) з кадмієм (Cd). При дефіциті заліза або цинку (що часто спостерігається

в кризові періоди та під час пандемії) активність транспортерів зростає, що веде до посиленого поглинання токсичних

важких металів [2].

Пандемія COVID-19 спричинила глибокі зрушення в елементному складі крові популяції, що обумовлено системною запальною відповіддю на інфекцію SARS-CoV-2. Гостра фаза інфекції викликає масивну транслокацію цинку з русла крові в тканини печінки та імунних органів для забезпечення експресії гострофазових білків та противірусного захисту, що супроводжується глибоким падінням концентрації цинку в сироватці крові. Рівні селену знижуються внаслідок його активного використання для регенерації антиоксидантного пулу. За даними літератури [12] рівень падіння концентрацій цинку та селену безпосередньо корелює з тяжкістю симптомів та ризиком летального результату. Під дією прозапальних цитокінів печінка різко збільшує синтез мідь-транспортного білка церулоплазміну, що веде до накопичення міді в сироватці. Співвідношення Cu/Zn виступає як надійний предиктор смертності пацієнтів у палатах інтенсивної терапії [5].

Військові дії призводять до радикальної перебудови елементного профілю крові населення, формуючи індивідуальні екстремально високі концентрації токсичних металів на тлі виснаження есенціальних захисних систем. Причиною цього є вплив трьох взаємопов'язаних чинників:

1. Екзогенний екологічний пресинг (масштабне застосування боеприпасів та згоряння важкої техніки, руйнування промислової інфраструктури насичують атмосферу, ґрунти та джерела питної води токсичними аерозолями, а вітрова ерозія створює стійкі пилові хмари, які разносять токсиканти на гігантські відстані, сприяючи їхньому постійному інгаляційному надходженню в організм людей)

2. Нутриційні лакуни та активація білків-переносників (порушення харчування викликає у населення виражений дефіцит заліза, цинку та кальцію. У відповідь на це клітини слизової оболонки кишечника та легень різко збільшують щільність білків-транспортів DMT1, ZIP8 та ZIP14,

що викликає підвищену неконтрольовану абсорбцію інгаляційно або аліментарно надходячих ВМ, які б за умов нормального нутриційного статусу виводилися б з організму)

3. Гормонально-індукована демінералізація скелета (персистуючий психоемоційний дистрес викликає хронічний підйом рівня кортизолу, що запускає RANKL-залежну резорбцію кісткової тканини остеокластами. Старі мінеральні пластинки кісток руйнуються, вивільняючи в кров накопичений протягом життя свинець. Цей процес посилюється браком харчового кальцію, змушуючи організм буквально розчиняти власний скелет для підтримки гемодинаміки). Біохімічним підтвердженням цієї моделі є результати екологічних та медичних досліджень у зонах бойових дій. Зокрема, аналіз кісткової тканини мешканців міста Фаллуджа (Ірак), яке зазнало інтенсивних бомбардувань, виявив уран у 29 % досліджуваних, тоді як свинець був виявлений у 100 % зразків, причому його концентрація перевищувала середні популяційні значення аналогічних вікових груп розвинених країн на 600 %. Це свідчить про системну біоаккумуляцію та тривале утримання воєнних екотоксикантів у депо організму людини [13].

Воєнні дії призвели до різкого зростання вмісту важких металів в екосистемах України. Інгаляційний шлях фізичного навантаження пов'язаний із вдиханням дрібнодисперсного пилу, що утворюється при вибухах, пожежах та роботі відкритих сміттєвих ям на військових об'єктах. Ці ультрадисперсні частки містять кадмій, свинець, ванадій, нікель та цинк. Проникаючи через альвеолярно-капілярний бар'єр, важкі метали викликають системну судинну дисфункцію, окиснювальне пошкодження мітохондрій кардіоміоцитів, викликаючи серцеву недостатність та кардіоміопатію. Накопичення кадмію та свинцю в ендотелії судин і нирках викликає стійкий вазоспазм, руйнування механізмів синтезу оксиду азоту NO та провокує розвиток резистентної артеріальної гіпер-

тензії [14].

Продукти детонації боеприпасів та руйнування промислової інфраструктури насичують ґрунт і воду Pb, Cd та Cr, а руйнування Каховської дамби у 2025 році викликало масштабний викид важких металів, накопичених у донних відкладеннях, у річки та прибережні зони. Крім того, змінилися умови сільськогосподарської діяльності в північному регіоні, що призвело до зниження врожаїв і необхідності використання імпортованих овочів та фруктів, які зазвичай мають інший мінеральний склад.

### Висновок

Динаміка вмісту важких металів у біопробах населення України за 19 років підтверджує гіпотезу про те, що елементний статус людини є дзеркалом глобальних соціально-політичних та екологічних криз. Комбінація **зовнішнього забруднення та внутрішньої мобілізації токсикантів із депо** (через стрес) створює серйозні ризики для здоров'я нації.

### References/Література

1. Yu, Ht., Zhen, J., Leng, Jy. et al. Zinc as a countermeasure for cadmium toxicity. *Acta Pharmacol Sin* 42, 340–346 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0396-4>
2. L.M. Shafran, E.G. Pykhtieva, D.V. Bolshoy. Heavy metals: biological transport system. Odessa: "Phoenix". 2018.–312 p.  
Шафран, Л. М., Пыхтеева, Е. Г., & Большой, Д. В. (2018). Тяжелые металлы: система биологического транспорта. Одесса: «Феникс», 2018.–312 с.
3. Pykhteeva O.G., Bolshoy D.V. On the issue of the relevance of nephro- and hepatoprotection of military personnel in front-line conditions to reduce the long-term consequences of the toxic effects of gunpowder gases. *Actual problems of transport medicine*. – 2022 - No. 2(68) - P.7-14.  
Пыхтеева О.Г., Большой Д.В. До питання щодо актуальності нефро- і гепатопротекції військовослужбовців у фронтових умовах для зменшення віддалених наслідків токсичної дії порохових газів. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. — 2022 — № 2 (68) — С.7-14. DOI: <https://zenodo.org/record/>

6814944

4. Paulini, M. R., Aimone, M., Feldman, S., Buchaim, D. V., Buchaim, R. L., & Issa, J. P. M. (2025). Relationship of chronic stress and hypertension with bone resorption. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 10 (1), 21. <https://doi.org/10.3390/jfmk10010021>
5. Demircan, K., Chillon, T. S., Bracken, T., Bulgarelli, I., Campi, I., Du Laing, G.,... & Schomburg, L. (2022). Association of COVID-19 mortality with serum selenium, zinc and copper: Six observational studies across Europe. *Frontiers in immunology*, 13, 1022673. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1022673>
6. Li, Y., Luo, W., & Liang, B. (2022). Circulating trace elements status in COVID-19 disease: A meta-analysis. *Frontiers in nutrition*, 9, 982032. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.982032>
7. Yakymchuk, A., Balanda, O., & Bzowska-Bakalarz, M. (2024). Assessment Of Soil Contamination Of Ukraine With Heavy Metals During The War. *Scientific Papers of Silesian University of Technology. Organization & Management/Zeszyty Naukowe Politechniki Slaskiej. Seria Organizacji i Zarzadzanie*, (196). <https://managementpapers.polsl.pl/wp-content/uploads/2024/05/196-Yakymchuk-Balanda-Bzowska-Bakalarz.pdf>
8. Generalova, A., Davidova, S., & Satchanska, G. (2025). The mechanisms of lead toxicity in living organisms. *Journal of xenobiotics*, 15 (5), 146. <https://doi.org/10.3390/jox15050146>
9. Flieger, W., Niedzielski, P., Flieger, M., Wojciechowska, Z., Proch, A., Proch, J.,... & Flieger, J. (2026). Distribution of Toxic and Essential Elements in Autopsy Organs of Subjects Living in South-Eastern Poland. *International Journal of Molecular Sciences*, 27 (6), 2585; <https://doi.org/10.3390/ijms27062585>
10. Jorge, A. O. S., Chamorro, F., Carpena, M., Echave, J., Pereira, A. G., Oliveira, M. B. P., & Prieto, M. A. (2024, October). Protection of selenium against methylmercury in the human body: a comprehensive review of biomolecular interactions. In *Biology and Life Sciences Forum* (Vol. 35, No. 1, p. 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/blsf2024035008>

*Вперше надійшла до редакції 04.04.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 613.2:612.39-056.2:614.2

DOI: <https://zenodo.org/records/20358683>

## ДЕФІЦИТ МІКРОНУТРИЄНТІВ ЯК ГЛОБАЛЬНА ПРОБЛЕМА

**Бабієнко В.В., Грузевський О.А., Шевеленкова А.В., Кошельник О.Л.,  
Коболєв Є.В., Жигаліна Н.О.**

Одеський національний медичний університет  
e-mail: [v\\_babienko@ukr.net](mailto:v_babienko@ukr.net)

## MICRONUTRIENT DEFICIENCY AS A GLOBAL PROBLEM

**Babienko V.V., Hruzevskiy O.A., Shevelenkova A.V., Koshelnyk O.L., Kobolyev  
Y.V., Zhyhalina N.O.**

Odesa National Medical University

### Author information

Бабієнко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4597-9908>

Грузевський О.А. <https://orcid.org/0000-0003-1953-8308>

Шевеленкова А.В. <https://orcid.org/0009-0009-0038-7587>

Кошельник О.Л. <https://orcid.org/0000-0002-0834-2350>

Коболєв Є.В. <https://orcid.org/0000-0002-9819-8929>

Жигаліна Н.О. <https://orcid.org/0009-0003-5313-8783>

### Summary/Резюме

The purpose of the study is to analyze micronutrient deficiency as a global problem. A systematic review of the literature on the global nature of micronutrient deficiency in low- and middle-income countries (LMICs) was conducted. The bibliosemantic approach allowed us to identify the main micronutrients and summarize the factors influencing their impact on population health, while the analytical method provided the integration of information to form generalized conclusions and determine current trends in the prevalence of micronutrient deficiency and its impact on health worldwide. The analysis of the literature data allowed to substantiate the extreme relevance of the deficiency of essential micronutrients as a sign of a deep crisis of adequate nutrition of the population on a global scale. It is shown that hidden hunger is an important aspect that can undermine the achievement of several Sustainable Development Goals (SDGs), especially those related to health, education and poverty eradication. It was established that the deficiency of the most common micronutrients (iron, vitamins A and D, iodine and zinc) is the cause of numerous pathologies, including growth defects, vision, immune defense, osteomalacia and osteoporosis, the risk of developing cardiovascular diseases, diabetes, some forms of cancer and autoimmune disorders, cognitive development. The solution to the problems of micronutrient deficiency through food fortification and the use of functional foods is justified. It should be recognized as necessary to develop and urgently implement international programs to combat micronutrient deficiency as an important component of the implementation of sustainable development goals.

**Keywords:** *micronutrients, deficiency, iron, vitamins A and D, iodine, zinc, socio-economic factors.*

Метою роботи є аналіз дефіциту мікронутрієнтів як глобальної проблеми. Прове-

дено систематичний аналіз літературних даних щодо глобального характеру дефіциту мікронутрієнтів в країнах з низьким і середнім рівнем доходу (НСД). Бібліосемантичний підхід дозволив виокремити основні мікронутрієнти та узагальнити фактори їх впливу на здоров'я населення, тоді як аналітичний метод забезпечив інтеграцію інформації для формування узагальнених висновків і визначення сучасних тенденцій поширеності дефіциту мікронутрієнтів та його впливу на здоров'я в усьому світі. Аналіз даних літератури дозволив обґрунтувати надзвичайну актуальність дефіциту основних мікронутрієнтів як ознаки глибокої кризи повноцінного харчування населення у глобальному масштабі. Показано, що прихований голод є важливим аспектом, який може підірвати досягнення кількох Цілей сталого розвитку (ЦСР), особливо тих, що стосуються охорони здоров'я, освіти та викорінення бідності. Встановлено, що дефіцит найпоширеніших мікронутрієнтів (заліза, вітамінів А та D, йоду та цинку) є причиною численних патологій, включаючи вади росту, зору, імунного захисту, остеомаліцію і остеопороз, ризик розвитку серцево-судинних захворювань, діабету, деяких форм раку та аутоімунних розладів, когнітивного розвитку. Обґрунтовано вирішення проблем дефіциту мікронутрієнтів шляхом збагачення продуктів харчування та застосування функціональних продуктів харчування. Слід визнати необхідним розробку та термінове впровадження міжнародних програм боротьби з дефіцитом мікронутрієнтів як важливої складової реалізації цілей сталого розвитку.

**Ключові слова:** мікронутрієнти, дефіцит, залізо, вітаміни А та D, йод, цинк, соціально-економічні фактори.

Дефіцит мікронутрієнтів, який часто називають «прихованим голодом» впливає приблизно на 2 мільярди людей у всьому світі, причому більшість постраждалого населення проживає в країнах з низьким і середнім рівнем доходу (НСД) [1]. Хоча глобальні зусилля суттєво зменшили білково-енергетичну недостатність та пов'язані з нею наслідки, дефіцит мікронутрієнтів зберігається, що призводить до серйозних фізичних, когнітивних та соціально-економічних наслідків. Прихований голод є важливим аспектом, який може підірвати досягнення кількох Цілей сталого розвитку (ЦСР), особливо тих, що стосуються охорони здоров'я, освіти та викорінення бідності.

Постійний тягар дефіциту мікронутрієнтів у НСД тісно пов'язаний з обмеженим різноманіттям раціону, зумовленим економічними труднощами, низькою доступністю продуктів харчування та технологічними прогалинами в продовольчих системах [2]. Подолання цих проблем вимагає багатогранного підходу.

Дефіцит мікронутрієнтів виникає, коли в раціоні людини бракує одного або

кількох необхідних вітамінів або поживних речовин, що створює серйозні ризики для здоров'я вразливих груп населення, включаючи дітей, вагітних або жінок, що годують грудьми, людей похилого віку, біженців та малозабезпечених домогосподарств. Маленькі діти (0-5 років) особливо схильні до затримки росту, виснаження та когнітивних порушень, особливо серед немовлят та дітей з низькою вагою при народженні. Вагітні та жінки, що годують грудьми, стикаються з підвищеним ризиком анемії, материнської смертності та ускладнень при пологах, особливо в домогосподарствах, що не мають достатньої продовольчої безпеки [3]. Серед людей похилого віку недостатнє харчування послаблює імунітет і підвищує сприйнятливність до хронічних захворювань, особливо серед людей, які живуть у бідності або відчують соціальну ізоляцію [4]. Біженці та переміщені особи часто стикаються з серйозною продовольчою нестабільністю, недоїданням та спалахами захворювань через нестабільність внаслідок конфлікту [5]. Малозабезпечені сім'ї часто вживають продукти харчування з низь-

ким вмістом поживних речовин через обмежені фінансові ресурси або проживання в продовольчих пустелях, що ще більше посилює прихований голод.

Навіть легке недоїдання у дітей погіршує концентрацію, навчання та довгострокову продуктивність [6]. Погане харчування, у ширшому сенсі, знижує фізичні та когнітивні здібності, поглиблюючи бідність [7].

**Метою дослідження є** аналіз дефіциту мікронутрієнтів як глобальної проблеми.

### **Матеріал і методи дослідження**

Проведено систематичний аналіз літературних даних щодо глобального характеру дефіциту мікронутрієнтів в країнах з низьким і середнім рівнем доходу (НСД). Бібліосемантичний підхід дозволив виокремити основні мікронутрієнти та узагальнити фактори їх впливу на здоров'я населення, тоді як аналітичний метод забезпечив інтеграцію інформації для формування узагальнених висновків і визначення сучасних тенденцій поширеності дефіциту мікронутрієнтів та його впливу на здоров'я в усьому світі.

### **Результати досліджень та їх обговорення**

У світовому масштабі голод залишається значною проблемою, особливо для соціально вразливих груп, таких як діти, вагітні та жінки, що годують грудьми, люди похилого віку, біженці та люди, які живуть у бідності. Різні групи є життєво важливими цілями втручання для покращення громадського здоров'я населення, соціальної згуртованості та громадської безпеки. Голод, поряд з недоїданням, має руйнівний вплив на громадське здоров'я, погіршуючи захворювання у хронічно вразливих групах, таких як діти, жінки під час та після вагітності, а також люди похилого віку. Хронічний голод безпосередньо відповідає за затримку росту дитини, ослаблення імунітету та когнітивні порушення, перешкоджаючи їй перспективам та життєвим можливостям [8].

В огляді [9] критично розглядається

глобальний тягар та стратегічні втручання щодо кількох критичних дефіцитів мікронутрієнтів, включаючи залізо, цинк, йод, вітаміни А та D. Вони були відібрані на основі їх значного впливу на здоров'я, високої поширеності та наявності масштабованих моделей втручання.

### **1. Глобальний тягар дефіциту мікронутрієнтів: поширеність, рушійні сили та наслідки**

Дефіцит мікронутрієнтів охоплює нестачу необхідних вітамінів та мінералів, що зазвичай призводить до негативних та поширених наслідків. Це відрізняється від дефіциту макронутрієнтів, який, в першу чергу, включає недостатнє споживання поживних речовин, таких як білки, жири та вуглеводи, оскільки людина, яка страждає від прихованого голоду, може не виявляти жодних ознак голодування. Однак це може призвести до серйозних наслідків для здоров'я, а також до економічних та соціальних наслідків [10].

### **2. Поширеність дефіциту мікронутрієнтів та його вплив на здоров'я в усьому світі.**

Дефіцит мікронутрієнтів є глобальною проблемою громадського здоров'я, особливо для країн з низьким та середнім рівнем доходу. Хоча країни з високим рівнем доходу менш уражені, вони не повністю виключені з наслідків. Найпоширенішими дефіцитами мікронутрієнтів у людей є залізо, вітаміни А та D, йод та цинк [11]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад два мільярди людей у світі страждають від однієї або кількох проблем із мікронутрієнтами. Різні елементи прихованого голоду детальніше розглянуті нижче.

#### *Дефіцит заліза*

Дефіцит заліза є основною формою дефіциту мікронутрієнтів і поширений серед жінок репродуктивного віку, вагітних жінок та маленьких дітей. Незадоволення харчових потреб у залізі, яке є вирішальним для вироблення гемоглобіну та транспортування кисню, призводить до його дефіциту. Деякі причини, які можуть при-

звести до дефіциту заліза, включають недостатнє споживання з їжею, крововтрату під час менструації, паразитарну інфекцію, спричинену анкилостомами, мальабсорбцію через целиакію та підвищені фізіологічні потреби під час росту та вагітності. У деяких випадках залізо присутнє в раціоні, але залишається недоступним для організму завдяки зв'язуванню з іншими сполуками, такими як фітинова кислота, у харчовій матриці. Це перешкоджає їх засвоєнню. Ця проблема особливо поширена в районах, де раціон переважно базується на зернових та бобових. Основним наслідком дефіциту заліза є анемія, а також втома, слабкість та когнітивні порушення.

Дослідження показали, що, як правило, діти з анемією втрачають 5-10 балів IQ та мають нижчий потенціал росту, тоді як вагітні жінки стають більш схильними до передчасних пологів та підвищеного ризику материнської смертності під час вагітності [12]. Хронічний дефіцит заліза може значно перешкоджати продуктивності праці та послаблювати імунну систему. Цей дефіцит переважно вражає жінок та дітей з країн з низьким та середнім рівнем доходу, особливо з країн Африки на південь від Сахари та Південної Азії, де в раціоні не вистачає продуктів, багатих на залізо, та поширені паразитарні інфекції. Проблеми дефіциту заліза необхідно вирішувати, включаючи різноманітність раціону і дотримання режиму прийому та рівного доступу до збагачених залізом продуктів.

#### *Дефіцит вітаміну А*

У країнах з низьким та середнім рівнем доходу, особливо в країнах Африки на південь від Сахари та Південно-Східної Азії, проживає 190 мільйонів дітей дошкільного віку та 19 мільйонів вагітних жінок, які страждають від дефіциту вітаміну А (ДВА). Це один з найпоширеніших дефіцитів поживних речовин. Недостатнє споживання вітаміну А, ретинолу або його попередника, бета-каротину, обмежує зір, імунну систему та ріст [13]. Обмежений доступ до джерел вітаміну А, таких як пе-

чінка, молочні продукти, овочі помаранчевого кольору, низька різноманітність раціону, порушення засвоєння, спричинене діареєю або паразитарними інфекціями, а також підвищена потреба в ньому через ріст або вагітність спричиняють дефіцит вітаміну А [13].

ДВА є основною причиною сліпоти та ксерофтальмії у дітей [14]. Він також погіршує імунну реакцію, збільшуючи захворюваність та смертність від кишкових інфекцій та кору. Для вагітних жінок це збільшує ризик материнської смертності та наслідків для немовлят. У регіонах високого ризику це захворювання вражає приблизно 30% дітей віком до п'яти років, що ускладнюється бідністю, продовольчою небезпекою та залежністю від основних культур з низьким вмістом вітаміну А.

#### *Дефіцит вітаміну D*

Наразі дефіцит вітаміну D визначається як глобальна проблема охорони здоров'я, що викликає занепокоєння у країн як з високим, так і з низьким рівнем доходу. Дефіцит виникає через обмежене перебування на сонці та недостатнє споживання їжі, що призводить до порушення здатності організму засвоювати важливий вітамін D. Недостатнє перебування на сонці особливо поширене у високоширотних регіонах, де люди часто проводять більшу частину часу в приміщенні та носять одяг, що повністю закриває тіло. Крім того, проблема посилюється відсутністю продуктів, багатих на вітамін D, таких як збагачені молочні продукти та жирна риба. Дефіцит посилює порушення засвоєння поживних речовин (наприклад, вітаміну D) у людей похилого віку та вагітних, а також у людей з такими захворюваннями, як целиакія та хвороба Крона [15]. Темніша пігментація шкіри також значно погіршує синтез вітаміну D.

Дефіцит вітаміну D у дітей може спричинити рахіт, що призводить до деформацій скелета. Він викликає остеомаліцію у дорослих і збільшує ризик остеопорозу. Брак вітаміну D збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань,

діабету, деяких форм раку та аутоімунних розладів. Крім того, він знижує імунну відповідь, що збільшує ризик інфекцій, включаючи респіраторні інфекції. Серед мішеней - немовлята, які перебувають на грудному вигодовуванні, люди похилого віку та ті, хто мало часу проводить на свіжому повітрі [16].

#### *Дефіцит йоду*

Дефіцит йоду залишається однією з найпоширеніших глобальних проблем, яка вражає приблизно 1,9 мільярда людей у всьому світі, з непропорційно більшим впливом на країни з низьким і середнім рівнем доходу [17]. Цей дефіцит виникає через недостатнє споживання йоду з їжею, який необхідний для потреб щитовидної залози, що є основою для метаболізму, росту та неврологічного розвитку [18]. Зобогенні продукти (такі як кава), низьке споживання солі та обмежений доступ до молочних продуктів і морепродуктів є основними факторами, що сприяють дефіциту йоду. Наслідками дефіциту йоду є збільшення щитовидної залози (зоб) та гіпотиреоз. У жінок це може призвести до викидня та вродженого гіпотиреозу. Важкий дефіцит йоду під час вагітності викликає кретинізм, що характеризується інтелектуальною відсталістю та карликовістю через незворотне пошкодження мозку та серйозним порушенням когнітивного розвитку (зниження IQ на 10-15 балів). Навіть легкий дефіцит йоду може перешкоджати навчанню та продуктивності.

#### *Дефіцит цинку*

У світі приблизно 17% населення страждає від дефіциту цинку, головним чином в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, розташованих у країнах Африки на південь від Сахари та Південної Азії. Дефіцит цинку виникає при недостатньому споживанні та засвоєнні з раціону, що негативно впливає на імунну функцію, ріст і реплікацію ДНК. Підвищенню дефіциту цинку сприяють переважне споживання багатих фітатами продуктів харчування, таких як зернові та бобові, у поєднанні з обмеженим споживанням продуктів, бага-

тих на цинк, таких як м'ясо та молюски, а також збільшення споживання під час року, вагітності або хвороби [19].

Дефіцит цинку послаблює імунну відповідь, що підвищує ризик інфекцій, пневмонії та діареї, які є основними факторами дитячої смертності [20]. Дефіцит цинку пов'язаний з повільним ростом, збільшенням часу досягнення репродуктивного віку, різними шкірними захворюваннями та затримкою росту. Для жінок наслідком є підвищений ризик передчасних пологів та зниження ваги дитини під час пологів. Дефіцит цинку часто зустрічається в районах з одноманітним харчуванням. У цих регіонах це стосується 30% вагітних жінок та матерів.

### **3. Проблема діагностики та скринінгу у вразливих умовах**

Проблема прихованого голоду, як глобального тягаря для здоров'я, може бути недооцінена через значні діагностичні труднощі, особливо у вразливих громадах, де цей дефіцит є найбільш поширеним. Це обумовлено неспецифічним характером симптомів, на відміну від дефіциту макроелементів. Важливі біомаркери, що використовуються при лабораторній оцінці цих дефіцитів (25-гідроксивітамін D [25(OH)D] у сироватці крові для вітаміну D, феритин у сироватці крові для заліза, цинк у плазмі крові), вимагають спеціального обладнання, досвіду та стабільної низької температури зразків, які відсутні в більшості країн з низьким і середнім рівнем доходу [21].

В умовах обмежених ресурсів, де покладаються на клінічні ознаки та опосередковані показники (наприклад, анемія при дефіциті заліза), існує високий ризик неточності оцінки, неправильного діагнозу та затримки втручання. Значний розрив у економічній ефективності також існує в розробці та впровадженні доступного, неінвазивного підходу до скринінгу в місці надання медичної допомоги, який використовується в цільових втручаннях та спостереженні працівниками охорони здоров'я.

#### 4. Вразливі групи населення з ризиком дефіциту мікронутрієнтів

##### *Діти та підлітки*

За оцінками, від 1,6 до 2 мільярдів людей у всьому світі мають розлади, пов'язані з дефіцитом мікронутрієнтів. Головним чином це жінки, діти та підлітки. Щорічно ослаблена імунна система спричиняє щонайменше 157 000 захворювань раннього дитинства, таких як діарея, кір, малярія та інші інфекції. Тим часом недостатнє споживання вітаміну А спричиняє близько 350 000 випадків дитячої сліпоты, причому половина постраждалих помирає протягом року після втрати зору. За оцінками, внаслідок дефіциту цинку та вітаміну А щороку помирає 1,1 мільйона дітей віком до п'яти років.

Понад 300 000 дітей щорічно народжуються з важкими вродженими вадами через недостатність фолієвої кислоти у матері. Набагато вищі показники материнської смертності, мертвонародження та неонатальної смертності є подальшими наслідками змін у раціоні та погіршення здоров'я та благополуччя жінок та дітей раннього віку. З економічної точки зору від 2% до 5% ВВП щорічно втрачається лише через дефіцит мікронутрієнтів [23].

##### *Вагітні та жінки, що годують грудьми*

У звіті Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (ВАОЗ) за 2025 рік було оцінено, що серед жінок репродуктивного віку (15-49 років) у всьому світі 9,7% мають недостатню вагу, а 32,8% анемію, тоді як у 2016 році цей показник становив 5% та 15% відповідно [24]. Недоїдання є причиною понад 600 000 мертвонароджень або смертей новонароджених та понад 100 000 смертей матерів під час вагітності і ставить під ризик неоптимального розвитку від 40% до 60% дітей у віковій групі 6-24 місяців.

Близько 20% випадків затримки росту в дитинстві спричинені недоїданням матері, що також наражає матерів на ризик материнських труднощів та немовлят на низьку вагу при народженні, вроджені аномалії плода, обмежений фізичний та

психічний розвиток, а також смертність плода або новонародженого [22]. Мати, яка недоїдає, має вищі шанси народити дитину, яка також буде недоїдати в дорослому віці. Отже, запобігання недоїданню серед матерів-годувальниць має вирішальне значення для розриву циклу недоїдання серед населення. Тим часом, за оцінками, йодна недостатність у матері призводить до народження понад 18 мільйонів немовлят з інтелектуальною недостатністю. Основними завданнями на майбутнє є вирішення цих проблем за допомогою збагачення продуктів харчування та застосування функціональних продуктів харчування.

Витрати, пов'язані з недоїданням мікронутрієнтів, залежать від соціально-економічного статусу субпопуляції в країні. Наприклад, на Філіппінах витрати, пов'язані з дефіцитом мікронутрієнтів у найбільшій третині домогосподарств, оцінюються в п'ять разів вищими, ніж у найбагатшій третині. Ці розбіжності посилюють фінансове навантаження на системи охорони здоров'я, які часто перевантажені та недофінансовані [25].

##### *Люди похилого віку*

Недоїдання у людей похилого віку визнано складною проблемою охорони здоров'я, яка впливає на ширше населення в усьому світі. Воно пов'язане з фізичним погіршенням, яке впливає на повсякденну діяльність та загальну якість життя, а також зі збільшенням смертності та захворюваності. Клінічні рекомендації щодо оцінки та лікування недоїдання у людей похилого віку надаються провідними організаціями по всьому світу, такими як Європейське товариство клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) [26]. Ці рекомендації охоплюють основи регулярного скринінгу, точної оцінки та індивідуальних стратегій втручання. Регулярний скринінг проводиться з використанням таких інструментів, як Міні-оцінка харчування (MNA) та Універсальний інструмент скринінгу недоїдання (MUST), рекомендований стандартами ESPEN 2023 року, яких дотримуються в європейських країнах

[27]. Ці інструменти допомагають визначити, хто має більшу ймовірність страждати від недоїдання, та дозволяють швидко розпочати лікування, щоб зменшити можливі страждання, спричинені цією хворобою.

Ненавмисна втрата ваги або низький індекс маси тіла, особливо у випадках хронічних захворювань та функціональних порушень, є показником цієї серйозної проблеми громадського здоров'я, яка впливає на людей похилого віку. Порушення імунної функції тісно пов'язане з катаболізмом білків, пов'язаним з недоїданням, та клітинним імунітетом, особливо у людей похилого віку, які страждають від недоїдання, що підвищує ризик інфекції та уповільнює будь-який процес одужання. Відповідно, кілька досліджень продемонстрували сильну кореляцію між недоїданням та ризиком інфекцій, інфекційних ускладнень та подальшої тривалої госпіталізації у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), а також вищої смертності у ВІТ літніх пацієнтів [22]. Недоїдання, яке частково спричинене нестачею певних мікронутрієнтів, також погіршує загоєння ран та відновлення тканин. Це явно наражає людей похилого віку на ризик розвитку хронічних ран та проблем із загоєнням ран, що є для них дуже обтяжливим та пов'язано з нижчою якістю життя та збільшенням витрат на охорону здоров'я.

На жаль, існуючі діагностичні критерії для виявлення недоїдання у людей похилого віку все ще недостатні та часто ігноруються. Навіть якщо втрата ваги, ІМТ та рівень альбуміну наразі використовуються для діагностики, на них можуть впливати такі фактори, як запалення або зневоднення, що може призвести до неточних діагнозів.

#### *Громади з низьким рівнем доходу*

Так само, сім'ї з низьким рівнем доходу більш схильні до недоїдання, оскільки мають обмежений доступ до здорової їжі та якісного медичного обслуговування, що часто призводить до недоїдання. Викоринення бідності у всіх її проявах є пер-

шою з 17 Цілей сталого розвитку. Друга ціль полягає у викориненні голоду, зменшенні продовольчої небезпеки та підвищенні продуктивності сільського господарства та харчування. Крім того, показники, що надзвичайно актуальні для харчування, включені щонайменше до 12 із 17 цілей [28]. Вкрай важливо боротися з бідністю та голодом одночасно, а не окремо, оскільки вони тісно пов'язані. Бідність, брак ресурсів та погана санітарія створюють порочне коло голоду, проблем зі здоров'ям та зниження продуктивності.

Бідність має різноманітні наслідки для людей, такі як недостатнє харчування, відсутність продовольчої безпеки, підвищена схильність до захворювань, зниження продуктивності та уповільнений інтелектуальний та фізичний розвиток. Крім того, ті, хто живе в бідності, не мають доступу до основних потреб, таких як здорова їжа, чисте довкілля, відповідне житло та якісна медична допомога. З огляду на вищезгадані зв'язки між бідністю та недоїданням, втручання, спрямовані на харчування, повинні враховувати особливості харчування, щоб пришвидшити зменшення масштабів недоїдання. Усунення проміжних та основних причин недоїдання передбачає кращий доступ до здорової їжі, чистої води, санітарії, роботи, освіти, охорони здоров'я тощо.

#### *Біженці та переміщені особи*

Однією з вразливих груп населення, які постраждали від розладів браку мікрота макронутрієнтів, є біженці та переміщені особи. Кількість людей, які були насильно переміщені внаслідок війн, насильств, конфліктів чи переслідувань, становить щонайменше 26 мільйонів у всьому світі. У країнах, що приймають біженців, переважна більшість біженців (близько 78%) проживає в містах та мегаполісах [29]. Більшість біженців до переселення проживали в країнах або регіонах з гострим дефіцитом продовольства та недоїданням. Країни з низьким та середнім рівнем доходу особливо вразливі до проблем харчування, включаючи подвійний тягар недоїдання. Зокрема, недоїдання є

поширеною проблемою серед біженців через їхній перехід до радикально інших продовольчих систем. Переміщені особи часто стикаються з перешкодами для здорового харчування в країнах, що їх приймають, через економічні, культурні та мовні бар'єри [30].

Масові переміщення зазвичай пов'язані зі змінами поширеності недоїдання серед мігрантів під час переміщення з однієї країни до іншої. Такі зміни в стані харчування мають значні медичні, економічні та соціальні наслідки як для країн, так і для мігрантів та їхніх сімей. Екологічні та соціально-економічні фактори, такі як низький дохід, безробіття, недостатній доступ до чистої води та медичного обслуговування, обмежені продовольчі та гуманітарні ресурси, також можуть посилити дефіцит харчування серед мігрантів та біженців у промислово розвинених країнах. Щоб біженці могли покращити свій раціон та харчування, необхідна повна оцінка харчування та стану здоров'я, а також відповідні та довготривалі навчальні матеріали та заходи з харчування. Для вимірювання змін у споживанні їжі та харчовому статусі біженців, а також для подальшого вивчення аспектів, пов'язаних з цими двома компонентами, також рекомендуються поздовжні дослідження та інноваційні методологічні підходи.

### **5. Зв'язок між дефіцитом мікронутрієнтів та голодом**

*Голод як фактор дефіциту поживних речовин*

Голод, особливо відсутність продовольчої безпеки, часто виникає, коли в раціоні не вистачає життєво важливих поживних речовин та необхідної енергії. Зокрема, джерелом енергії, необхідним для забезпечення кожної функції організму, є харчування. Поєднання макро- та мікронутрієнтів складає збалансований раціон. Варто зазначити, що «дефіцит поживних речовин» означає значно низький рівень одного або кількох поживних речовин, які перешкоджають нормальному функціонуванню організму, а «недостатність пожив-

них речовин» означає споживання поживних речовин нижче розрахункової середньої потреби. Дефіцит мікронутрієнтів та продовольча бідність мають складний зв'язок, оскільки вони вимагають координації політики, програм та ініціатив, які впливають на продовольчі системи та підтримують динамічні процеси від виробництва до споживання. Глобальні проблеми ожиріння, недоїдання та зміни клімату, який описується як «синергізм між пандеміями, що співіснують у часі та просторі, взаємодіють один з одним та мають спільні основні соціальні фактори», пов'язаний з циклічним впливом відсутності продовольчої безпеки [29].

*Соціально-економічні фактори, що впливають на голод та харчування*

Загалом, хвороби та/або недостатнє споживання їжі, як за кількістю, так і за якістю, є прямими причинами недоїдання. Однак, кілька основних проблем, пов'язаних з бідністю, таких як недостатнє водопостачання, санітарія та медичне обслуговування, а також продовольча небезпека, впливають на недоїдання [31]. Інші соціально-економічні фактори включають конфлікти, зміну клімату, брак природних ресурсів, нестабільні ціни на продукти харчування, неадекватне управління та зростання населення. Недоїдання також продовжує бідність та перешкоджає економічному зростанню. Смертність та захворюваність, пов'язані з недоїданням, безпосередньо знижують людський капітал та продуктивність економіки. За оцінками, зниження зросту дорослої людини на 1 відсоток через затримку росту в дитинстві призводить до зниження продуктивності людини на 1,4 відсотка [32].

Недоїдання в ранньому дитинстві призводить до порушення когнітивних функцій та нижчої успішності в школі, що призводить до додаткових непрямих витрат для економіки країни. Насправді, відсутність освіти та, як наслідок, нижчий рівень кваліфікації працівників значно перешкоджають розвитку країн, які постраждали від недоїдання. Недоїдання призводить до загальних економічних витрат, які

варіюються від 2 до 3 відсотків ВВП, а в більшості постраждалих країн – до 16 відсотків [33]. Недоїдання має довготривалі наслідки, які тримають людей та громади в замкненому колі бідності протягом поколінь. Тому покращення харчування має вирішальне значення для подолання бідності та стимулювання економіки країн з низьким та середнім рівнем доходу.

### Висновки

1. Аналіз даних літератури свідчить про надзвичайну актуальність дефіциту основних мікронутрієнтів як ознаки глибокої кризи повноцінного харчування населення у глобальному масштабі.
2. Дефіцит найпоширеніших мікронутрієнтів (заліза, вітамінів А та D, йоду та цинку) є причиною численних патологій, включаючи вади росту, зору, імунного захисту, остеомаліцію і остеопороз, ризик розвитку серцево-судинних захворювань, діабету, деяких форм раку та аутоімунних розладів, когнітивного розвитку.
3. Слід визнати необхідним розробку та термінове впровадження міжнародних програм боротьби з дефіцитом мікронутрієнтів як важливої складової реалізації цілей сталого розвитку.

### References/Література

1. Kumar, A.; Kerketta, A.; Dewali, S.; Sharma, N.; Kumari Panda, A.; Singh Bisht, S. Tackling hidden hunger: Understanding micronutrient deficiency and effective mitigation strategies. In *Emerging Solutions in Sustainable Food and Nutrition Security*; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2023; pp. 305-319. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-40908-0\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-031-40908-0_12)
2. Odoms-Young, A.; Brown, A.G.M.; Agurs-Collins, T.; Glanz, K. Food Insecurity, Neighborhood Food Environment, and Health Disparities: State of the Science, Research Gaps and Opportunities. *Am. J. Clin. Nutr.* 2024, 119, 850-861. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.12.019>.
3. Mulatu, S.; Mulatu, G.; Gedif, A. Dietary practice and associated factors among lactating mothers in Dangila District in the Awi Zone Amhara region Ethiopia, 2022: A cross-sectional study. *Front. Nutr.* 2025, 11, 1506707. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1506707>
4. Wang, Y.; Dong, C.; Han, Y.; Gu, Z.; Sun, C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front. Immunol.* 2022, 13, 942796. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.942796>.
5. Abdalla, L.; Goulao, L.F. Food security and nutrition in refugee camps in the European Union: Development of a framework of analysis linking causes and effects. *Food Secur.* 2024, 16, 735-755. <https://doi.org/10.1007/s12571-024-01440-5>
6. Soriano, J.; Morales-Suarez-Varela, M. Malnutrition During Pregnancy and Childhood: Ethiopian Perspectives. In *Handbook of Public Health Nutrition*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2025; pp. 1-28. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-32047-7\\_167-1](https://doi.org/10.1007/978-3-031-32047-7_167-1)
7. Adeyeye, S.A.O.; Ashaolu, T.J.; Bolaji, O.T.; Abegunde, T.A.; Omoyajowo, A.O. Africa and the Nexus of poverty, malnutrition and diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023, 63, 641-656. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1952160>
8. Taslim, N.A.; Farradisya, S.; Gunawan WBen Alfatihah, A.; Barus, R.I.B.; Ratri, L.K.; Arnamalla, A.; Barazani, H.; Samtiya, M.; Mayulu, N.; Kim, B.; et al. The interlink between chronic nutrition and stunting: Current insights and future perspectives. *Front. Nutr.* 2023, 10, 1303969. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1303969>
9. Elegbeleye, J.A.; Fayemi, O.E.; Agbemavor, W.S.K.; Krishnamoorthy, S.; Adebowale, O.J.; Adeyanju, A.A.; Mkhabela, B.; Bamidele, O.P. Beyond Calories: Addressing Micronutrient Deficiencies in the World's Most Vulnerable Communities—A Review. *Nutrients* 2025, 17, 3960. <https://doi.org/10.3390/nu17243960>
10. Lopes, S.O.; Abrantes, L.C.S.; Azevedo, F.M.; Morais Nde Sde Morais Dde, C.; Gongalves, V.S.S.; Fontes, E.A.F.; Franceschini Sdo, C.C.; Priore, S.E. Food Insecurity and Micronutrient Deficiency in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2023 15, 1074. <https://doi.org/10.3390/nu15051074>.
11. Kiani, A.K.; Dhuli, K.; Donato, K.; Aquilanti, B.; Velluti, V.; Matera, G.; Bertelli, M. Main nutritional deficiencies. *J. Prev. Med. Hyg.* 2022, 63, E93-E101. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2752>
12. East, P.L.; Doom, J.R.; Blanco, E.; Burrows, R.; Lozoff, B.; Gahagan, S. Iron Deficiency in Infancy and Sluggish Cognitive Tempo and ADHD Symptoms in Childhood and Adolescence. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 2023, 52, 259-270. <https://doi.org/10.1080/15374416.2021.1969653>
13. Beer, K.; Singh, A.; Ravi, S.C.; Gupta, A.K.; Kumar, A.; Sharma, M.M. A comprehensive

- review on the role of Vitamin A on human health and nutrition. *J. Environ. Biol.* 2024, 45, 645-653. <https://orcid.org/0009-0006-3803-411X>
14. Nuredin, A.; Melis, T.; Abdu, A.O. Clinical vitamin A deficiency among preschool aged children in southwest Ethiopia. *Front. Nutr.* 2024, 11, 1267979. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1267979>
  15. Rizzello, F.; Gionchetti, P.; Spisni, E.; Saracino, I.M.; Bellocchio, I.; Spigarelli, R.; Collini, N.; Imbesi, V.; Dervieux, T.; Alvisi, P.; et al. Dietary Habits and Nutrient Deficiencies in a Cohort of European Crohn's Disease Adult Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023,24,1494. <https://doi.org/10.3390/ijms24021494>.
  16. Jacobsen, S.S.; Vilhelmsen, M.; Lottrup, L.; Brandt, M. Facilitators and barriers for using outdoor areas in the primary work tasks of eldercare workers in nursing homes. *BMC Health Serv. Res.* 2023, 23,1300. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-10308-x>
  17. Wu, Z.; Liu, Y.; Wang, W. The burden of iodine deficiency. *Arch. Med. Sci.* 2024, 20, 1484-1494. <https://doi.org/10.5114/aoms/178012>
  18. Hatch-McChesney, A.; Lieberman, H.R. Iodine and Iodine Deficiency: A Comprehensive Review of a Re-Emerging Issue. *Nutrients* 2022 14, 3474. <https://doi.org/10.3390/nu14173474>
  19. De Benedictis, C.A.; Trame, S.; Rink, L.; Grabruker, A.M. Prevalence of low dietary zinc intake in women and pregnant women in Ireland. *Ir. J. Med. Sci.* 2023,192,1835-1845. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03181-w>.
  20. Maywald, M.; Rink, L. Zinc in Human Health and Infectious Diseases. *Biomolecules* 2022,12,1748. <https://doi.org/10.3390/biom12121748>
  21. Berger, M.M.; Talwar, D.; Shenkin, A. Pitfalls in the interpretation of blood tests used to assess and monitor micronutrient nutrition status. *Nutr. Clin. Pract.* 2023, 38, 56-69. <https://doi.org/10.1002/ncp.10924>.
  22. Jiang, S.; Liu, J.; Qi, X.; Wang, R.; Wang, X.; Wang, K.; Xu, Q.; Chen, P.; Meng, N.; Wu, Q.; et al. Global, Regional, and National Estimates of Nutritional Deficiency Burden among Reproductive Women from 2010 to 2019. *Nutrients* 2022,14, 832. <https://doi.org/10.3390/nu14040832>
  23. World Health Organization. WHO Health Workforce Support and Safeguards List 2023; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023.
  24. Sant, K.E.; Anderson, O.S.; Gelineau-van Waes, J.B. Fumonisin, Folate and Other Methyl Donors and Neural Tube Defects. In Reference Module in Biomedical Sciences; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2024. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95488-4.00200-X>
  25. WHO. Global Accelerated Action for the Health of Adolescents. 23 April 2025. Available online: <https://www.who.int/initiatives/global-accelerated-action-for-the-health-of-adolescent> (accessed on 14 December 2025).
  26. Volkert, D.; Beck, A.M.; Cederholm, T.; Cruz-Jentoft, A.; Hooper, L.; Kiesswetter, E.; Maggio, M.; Raynaud-Simon, A.; Sieber, C.; Sobotka, L.; et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin. Nutr.* 2022, 41, 958-989. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.01.024>.
  27. De van der Schueren, M.A.E.; Jager-Wittenaar, H. Malnutrition risk screening: New insights in a new era. *Clin. Nutr.* 2022, 41, 2163-2168. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.08.007>.
  28. Lopez de Romana, D.; Greig, A.; Thompson, A.; Arabi, M. Successful delivery of nutrition programs and the sustainable development goals. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2021, 70, 97-107. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.03.004>.
  29. Khuri, J.; Wang, Y.; Holden, K.; Fly, A.D.; Mbogori, T.; Mueller, S.; Kandiah, J.; Zhang, M. Dietary Intake and Nutritional Status among Refugees in Host Countries: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 2022,13,1846-1865. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac051>.
  30. Bauer, J.M.; Nielsen, K.S.; Hofmann, W.; Reisch, L.A. Healthy eating in the wild: An experience-sampling study of how food environments and situational factors shape out-of-home dietary success. *Soc. Sci. Med.* 2022,299,114869. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.114869>.
  31. Otit, M.I.; Allen, S.J. Severe acute malnutrition in low- and middle-income countries. *Paediatr. Child Health* 2021, 31, 301-307. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2021.05.001>
  32. Grantham-McGregor, S.; Cheung, Y.B.; Cueto, S.; Glewwe, P.; Richter, L.; Strupp, B. Developmental potential in the first 5 years for

*Вперше надійшла до редакції 03.03.2026 р.  
Рекомендована до друку на засіданні  
редакційної колегії після рецензування*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

1. До публікації приймаються статті на українській та англійській мовах наукового характеру відповідно до тематики журналу.

2. Оформлення статей: код УДК, назва, фамілія та ініціали авторів (ініціали розміщені після фамілії), організація, в якій виконували роботу (надати адресу електронної пошти). Розгорнуті структуровані реферат на англійській та українській мовах та ключові слова перед текстом статті — обов'язково!

3. Структура статті: введення (актуальність); об'єкти, контингенти, методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки; список літератури (в порядку згадування). Заголовки структурних частин виносяться на окрему строку, до лівого краю, напівжирним шрифтом.

4. Список цитованої літератури повинен бути оформлений відповідно до вимог ГОСТ 7.1-84. "БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.", усі скорочення повинні відповідати вимогам ДСТУ 3582-97 "Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила".

5. Всі статті проходять двойне сліпе рецензування та приймаються до публікації після розгляду членами наукової редакційної ради.

6. Рукописи приймаються на розгляд редколегії в електронному вигляді у форматі документів Microsoft Word (\*.doc, \*.rtf) (по електронній пошті — med\_trans@ukr.net). Рисунки, фотографії, схеми, графіки можуть бути вбудовані в текст статті або додаватися у вигляді окремих файлів растрової або векторної графіки. Не дозволяється формувати малюнки з окремих фреймів і текстових блоків. Графічні об'єкти в растровому форматі повинні мати розмір, достатній для передачі всіх значущих деталей зображення. Ілюстрації повинні мати сквозну нумерацію та підписи. Таблиці і діаграми бажано зберігати у форматі Microsoft Excel.

7. Правила оформлення тексту загальнокультурного характеру:

- Після знака препинання (но ні в якому випадку не перед) ставиться пробіл. Це стосується крапки, коми, двокрапки, знаків питання тощо). Виключення — десятична кома в числі; вона не відділяється пробілом.

- Пробіл ставиться ліворуч від лапок і дужок, що відкривають, і праворуч від тих, що закривають, але ніяк не навпаки.

- Ціла частина в десяткових дробах відокремлюється від дробової комою, а не крапкою.

- Абзацний відступ (червоний рядок) виставляється засобами форматування абзацу текстового редактора (наприклад, у програмі Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Перший рядок» або шляхом переміщення бігунка на верхній лінії). Не допускається формувати абзацний відступ пробілами або за допомогою знака табуляції.

- Форматування тексту багаторазовим повторенням пробілів чи табуляторів не допускається.

- Слід розрізняти дефіс та тире. Тире довше дефісу і обрамляється з обох боків пробілами; дефіс не має пропуску ні праворуч, ні зліва.

- Знаки «±», «=», «<», «>» повинні з двох сторін відділятися від тексту пробілами.

- Ссылки на літературні джерела слід давати в квадратних скобках (не в круглих і не в косих).

- Буквенні константи і змінні, латинські терміни і назви організмів слід давати курсивом, наприклад:  $t = 2,3$  (но не  $t=2,3$ ); «Дослідження *in vitro* показали...»; «З аэробного компонента факультативної нормальної кишкової флори найбільше значення мають *Escherichia coli* і *Enterococcus faecium*».

- необхідно необхідно дотримуватися правил граматики та пунктуації.

8. Дані в таблицях, текстах та ілюстраціях не повинні дублювати другу другу (а тим більше другу другу суперечити).

**9. Редакція залишає за собою право відхилити статтю, якщо її зміст або оформлення не відповідає вимогам до авторів або тематиці журналу.**

**10. Детальні вимоги до матеріалів див. <https://www.aptm.com.ua/uk/avtoram>**