

PRP-терапія як етап підготовки ізольованих вогнепальних ран м'яких тканин кінцівок до аутодермопластики

С. М. Завгородній^{А, D, E, F}, П. О. Бульба^{В, C, D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

вогнепальна рана, аутодермопластика, ін'єкції аутоплазми.

Keywords:

gunshot wounds, skin graft, platelet-rich plasma.

Надійшла до редакції /
Received: 21.10.2025

Після доопрацювання /
Revised: 24.12.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 05.01.2026

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Однією з головних проблем у реконструктивній хірургії є закриття великих за площею вогнепальних поранень. Як оптимальний метод втручання визначають аутодермопластику. Враховуючи механізм травмування, підготовка ранової поверхні є досить тривалою. Застосування PRP-терапії може пришвидшити формування грануляцій у ранах і скоротити тривалість підготовки пацієнтів до аутодермопластики.

Мета роботи – визначити ефективність застосування PRP-терапії як етапу підготовки ізольованих вогнепальних ран м'яких тканин кінцівок до аутодермопластики.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 80 (100,0 %) пацієнтів з ізольованими вогнепальними ранами м'яких тканин кінцівок, які доставлені на R3 етап евакуації. Поранених поділили на дві групи. До основної групи залучили 40 (50,0 %) пацієнтів, яким у передопераційному періоді зроблено ін'єкції аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, як етап підготовки до аутодермопластики. До групи порівняння залучили 40 (50,0 %) пацієнтів, які отримали лікування за стандартним протоколом і котрим виконано аутодермопластику.

Результати. Ранні грануляції виявлено в основній групі на 10,4 (9,5; 13,4) доби, у групі порівняння – на 15,0 (12,5; 22,7) доби, $U = 397,0$, $p = 0,0012$. Переважну площу ранового дефекту грануляції покривали в основній групі в середньому на 15,6 (12,9; 17,7) доби після госпіталізації, у групі порівняння – на 22,0 (14,0; 27,5) доби, $U = 324,0$, $p = 0,0011$. Післяопераційні ускладнення виявлено в основній групі у 3 (7,5 %) пацієнтів, у групі порівняння – у 10 (25,0 %) поранених, $U = 660,0$, $p = 0,0357$. Повторні оперативні втручання виконали 1 (2,5 %) пацієнтові з основної групи та 6 (15,0 %) із групи порівняння.

Висновки. Застосування PRP-терапії як етапу підготовки ранового дефекту до аутодермопластики скорочує передопераційний період. В основній групі аутодермопластику виконано на 16,7 (13,4; 19,6) доби, у групі порівняння – на 25,8 (16,7; 29,6) доби, $U = 374,0$, $p = 0,0006$. Також скоротився період перебування пацієнтів у стаціонарі. В основній групі тривалість перебування становила 27,5 (24,5; 29,7) доби, у групі порівняння – 35,4 (32,0; 38,2) доби, $U = 356,0$, $p = 0,0001$.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 85-90

PRP therapy as a stage of preparation of isolated gunshot wounds of the soft tissues of the limbs for autodermplasty

S. M. Zavorodnii, P. O. Bulba

One of the main problems in reconstructive surgery is the closure of large gunshot wounds. Autodermplasty is considered the gold standard. Given the injury mechanism, the duration of wound surface preparation is quite long. The use of platelet-rich plasma (PRP) therapy can accelerate the growth of granulations in wounds and shorten the duration of preparing patients for autodermplasty.

The aim of the work is to determine the effectiveness of PRP therapy as a stage of preparation of isolated gunshot soft tissues wounds of the limbs for autodermplasty.

Materials and methods. The study included 80 (100.0 %) patients with isolated soft tissue gunshot wounds of the limbs who were delivered to the R3 phase of evacuation. All patients were divided into two groups. The main group included 40 (50.0 %) patients who received platelet-enriched autoplasm injections in the preoperative period as a stage of preparation for autodermplasty. The comparison group included 40 (50.0 %) patients who were treated according to the standard protocol and underwent autodermplasty.

Results. Early granulations were found in the main group on day 10.4 (9.5; 13.4), in the comparison group on day 15.0 (12.5; 22.7), $U = 397.0$, $p = 0.0012$. The predominant area of the wound defect was covered by granulation in the main group on average on day 15.6 (12.9; 17.7) after hospitalization, in the comparison group on day 22.0 (14.0; 27.5), $U = 324.0$, $p = 0.0011$. Postoperative complications were found in the main group in 3 (7.5 %) patients, in the comparison group in 10 (25.0 %) patients, $U = 660.0$, $p = 0.0357$. Repeated surgical interventions were performed in 1 (2.5 %) patient in the main group and in 6 (15.0 %) patients in the control group.

Conclusions. The use of PRP therapy as a stage of wound preparation for autodermoplasty shortens the preoperative period. In the main group, autodermoplasty was performed on day 16.7 (13.4; 19.6), in the comparison group on day 25.8 (16.7; 29.6), $U = 374.0$, $p = 0.0006$. The period of patients' hospital stay was also reduced. In the main group, the length of stay was 27.5 (24.5; 29.7) days, in the comparison group it was 35.4 (32.0; 38.2) days, $U = 356.0$, $p = 0.0001$.

Modern medical technology. 2026;18(2):85-90

Хірургічна тактика при вогнепальних ранах передбачає первинну хірургічну обробку на догоспітальному етапі, включає ревізію і санацію рани, видалення сторонніх тіл і стійкий гемостаз. Однак на наступних етапах евакуації тактика різниться залежно від локалізації та глибини поранення, стадії ранового процесу, інфікованості рани. Під час роботи з ізольованими вогнепальними ранами м'яких тканин накладають первинно відтерміновані та вторинні шви, використовують методи лікування ран негативним тиском, а також виконують різні шкірні пластики.

Великі за площею вогнепальні рани потребують особливого підходу до лікування, і як оптимальний метод нині визначено аутодермопластику. Для виконання пластики вільним шкірним клаптом потрібна ретельна підготовка рани з формуванням грануляційної тканини на переважній площі поверхні рани. Ранні грануляції з'являються на 10–15 добу, але, зважаючи на комбінований механізм травмування, мікроциркуляція навколо вогнепальних ран подовжується, і це пролонгує тривалість підготовки пацієнтів до аутодермопластики [1,2].

У сучасній клінічній практиці під час лікування вогнепальних ран широко застосовують плазмотерапію. Плазма, збагачена тромбоцитами (Platelet Rich Plasma, PRP), ініціює відновлення тканин шляхом вивільнення біологічно активних факторів (факторів росту, цитокінів, лізосом). Крім того, у разі застосування PRP-терапії виділяються адгезивні білки, що активують гемостатичний каскад, синтез нової сполучної тканини та ревазуляризацію. Зважаючи на властивості збагаченої тромбоцитами плазми, застосування PRP-терапії може пришвидшити формування грануляцій у ранах і скоротити тривалість підготовки пацієнтів до аутодермопластики [3,4].

Мета роботи

Визначити ефективність застосування PRP-терапії як етапу підготовки ізольованих вогнепальних ран м'яких тканин кінцівок до аутодермопластики.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі хірургічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 7» Запорізької міської ради та відділення термічної травми і реконструктивної хірургії Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради.

До дослідження залучено 80 (100,0 %) пацієнтів з ізольованими вогнепальними ранами м'яких тканин кінцівок, котрі доставлені на R3 етап евакуації.

Поранених поділили на дві групи. До основної групи залучено 40 (50,0 %) пацієнтів, яким у передопераційному періоді зроблено ін'єкції аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, як етап підготовки до аутодермопластики. До групи порівняння залучили 40 (50,0 %) пацієнтів, які отримали лікування за стандартним протоколом і котрим виконано аутодермопластику [5].

В обох групах усі пацієнти – чоловіки (100,0 %). Середній вік в основній групі становив $36,2 \pm 9,9$ року, у контрольній – $39,7 \pm 12,1$ року, $U = 715,5$, $p = 0,575$.

Критерії залучення до дослідження – вік пацієнтів від 18 до 60 років; ізольоване вогнепальне осколкове поранення верхніх або нижніх кінцівок; площа ранової поверхні – більше ніж 10 см^2 ; відсутність ураження судинно-нервових пучків визначених локалізацій і травм кістково-суглобової системи; інформована згода на участь. Критерії виключення з дослідження – відмова пацієнта від участі; множинні вогнепальні уламкові поранення, наскрізні вогнепальні поранення з травмуванням судин або нервів, пошкодженням суглобів або кісток; площа ранового дефекту менше ніж 10 см^2 .

Структура за локалізацією: в основній групі у 17 (42,5 %) пацієнтів поранення було на передній поверхні гомілки, у 10 (25,0 %) хворих – на задній поверхні стегна. По внутрішній поверхні передпліччя рановий дефект визначено у 7 (17,5 %) поранених, по зовнішній поверхні плеча – у 6 (15,0 %) хворих (рис. 1).

У групі порівняння у 13 (32,5 %) пацієнтів поранення локалізовано на задній поверхні стегна, у 8 (20,0 %) – на передній поверхні гомілки, ще 8 (20,0 %) поранених мали рановий дефект на зовнішній поверхні плеча, а 5 (12,5 %) – на тильній поверхні кисті, ще у 4 (10,0 %) пацієнтів дефект виявлено на внутрішній поверхні передпліччя, у 2 (5,0 %) – у ділянці сідниць (рис. 2).

Період від отримання поранення до госпіталізації на R3 етапі евакуації в основній групі тривав $4,3 \pm 1,3$ доби, у групі порівняння – $4,6 \pm 1,1$ доби, $U = 709,5$, $p = 0,433$.

У передопераційному періоді всім пацієнтам в обох групах виконували щоденні перев'язки з розчинами антисептиків (5,0 % розчином бетадину) та промивання ран водним розчином хлоргексидину. Крім того, всі пацієнти отримували консервативну терапію, зокрема нестероїдні протизапальні засоби (декскетопрофен 2,0 мл внутрішньом'язово тричі на день; парацетамол 100,0 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на день) та інгібітори протонної помпи (пантопразол 40,0 мг 1 таблетка 1 раз на день перорально). Антибактеріальну терапію пацієнтам не призначали у зв'язку з отриманням курсу на попередніх етапах евакуації і згідно з наказом МОЗ України «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» від 23.08.2023 року № 1513 [6].

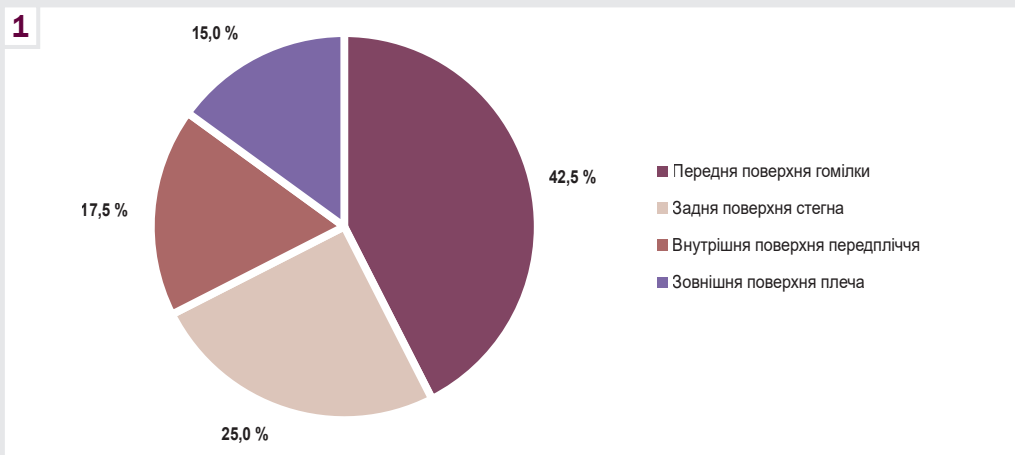


Рис. 1. Розподіл поранень за локалізацією в основній групі, n = 40.

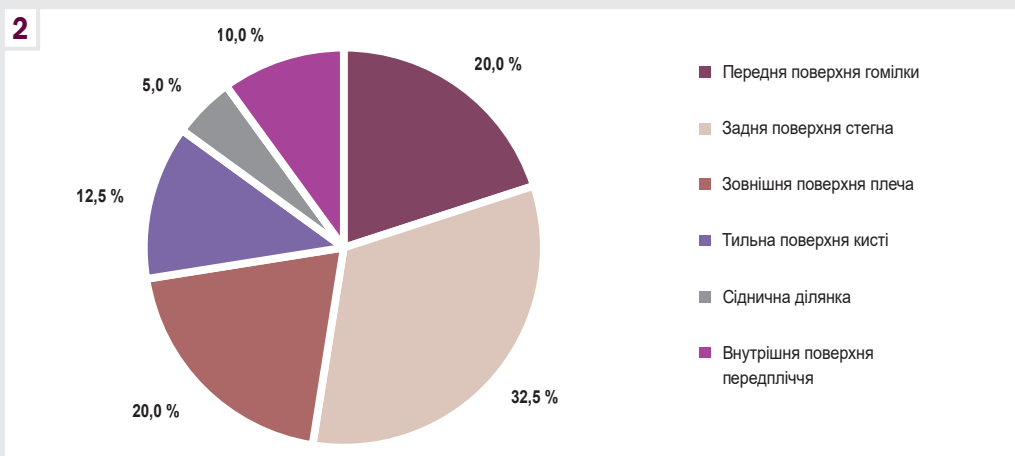


Рис. 2. Розподіл поранень за локалізацією в контрольній групі, n = 40.

Усім хворим в основній групі на $6,0 \pm 1,2$ доби після госпіталізації та очищення рани виконували ін'єкції аутоплазми, збагаченої тромбоцитами. Плазму для PRP-терапії отримували з кубітальної вени шляхом забору венозної крові через периферійний катетер у пробірки з натрій гепарином у розрахунок 15 МО на 1 мл крові. Об'єм венозної крові становив від 18 мл до 36 мл залежно від площі ранового дефекту. Пробірки з отриманим матеріалом центрифугували протягом 15 хв зі швидкістю 3200 об./хв. Після центрифугування матеріал розділяли на 3 шари: під роздільним гелем – еритроцитарна маса, над роздільним гелем – аутоплазма, збагачена тромбоцитами, та власне плазма. Після інфільтраційної анестезії 0,5 % розчином новокаїну надосадну частину отриманого матеріалу об'ємом 12–20 мл вводили в дно рани в шаховому порядку з розрахунок 1 мл на кожні 10 мм² ранового дефекту [7,8]. Додатково отриманий матеріал вводили в краї рани по 1 мл через кожні 20 мм. Наступну перев'язку виконували через $4,0 \pm 1,3$ доби для оцінювання появи ранніх грануляцій.

Перед аутодермопластиком оцінювали перебіг грануляційного процесу в ранових дефектах. Грануляційний процес оцінювали візуально за появою бугристої, дрібнозернистої

тканини рожевого кольору, що рясно кровить при натисканні. Надалі підготовка рани до аутодермопластики передбачала щоденні перев'язки до досягнення вираженого формування грануляційної тканини на всій площі ранової поверхні.

Після підготовки рани до аутодермопластики починали забір аутоотрансплантату. Під інфільтраційною анестезією 0,5 % розчином новокаїну в об'ємі 25–30 мл брали шкірний клапоть на передній поверхні стегна з допомогою дерматома лінійного електричного (дерматом електричний ДК-717). Як оптимальну товщину шкірного клаптя визначено 0,7 мм. Після промивання донорського трансплантату в 0,9 % розчині натрію хлориду здійснювали перфорацію шкірного клаптя за допомогою скальпеля. Ранову поверхню обробляли розчинами антисептиків, після цього накладали одержаний перфорований аутоотрансплантат. Шкірний клапоть накривали парафіновою сіткою та марлевими серветками з 5,0 % розчином бетадіну. Наступну перев'язку виконували на $4,0 \pm 1,3$ доби після операції. Донорське місце перев'язували щоденно, використовуючи антисептичні розчини.

У післяопераційному періоді пацієнти отримували лише знеболювання (декскетопрофен 2,0 мл внутрішньом'язово двічі на день і пантопразол 40,0 мг 1 таблетка 1 раз на день).

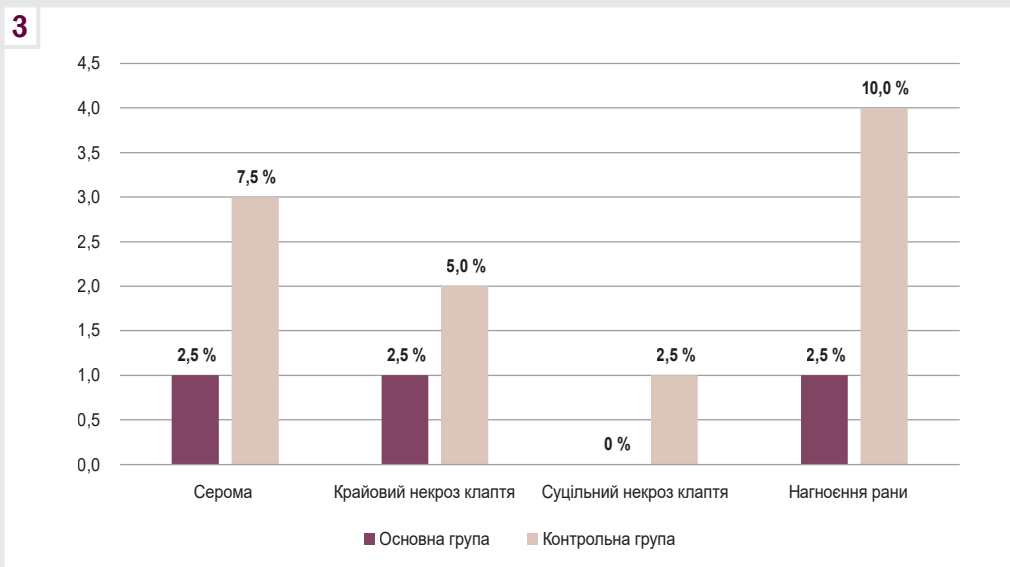


Рис. 3. Структура післяопераційних ускладнень.

На $4,0 \pm 1,3$ доби під час перев'язки візуально визначали життєздатність шкірного клаптя: за фіксацією трансплантату до ранової поверхні, відсутністю виділень із рани та рідинних скупчень під ним, кольором шкірного клаптя, наявністю запальної реакції навколишніх тканин (гіперемія, набряк).

Статистично одержані результати опрацювали за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404) з використанням параметричних і непараметричних критеріїв. Для оцінювання достовірності різниці показників у групах використано непараметричні методи статистичного аналізу – застосовано критерій Манна-Вітні (U) для непов'язаних груп. Дані в тексті й таблицях наведено як $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі відповідності даних закону нормального розподілу та як Me (Q1; Q3) (медіана вибірки, верхній (75 %) і нижній (25 %) квартилі) – у разі невідповідності закону нормального розподілу. Результати визначали як статистично вірогідні, коли $p < 0,05$.

Результати

Усіх пацієнтів з обох груп госпіталізовано в ургентному порядку на R3 етап евакуації. Середня площа ранового дефекту в основній групі становила $50,7 (24,0; 56,75) \text{ см}^2$, у групі порівняння – $57,5 (16,0; 88,0) \text{ см}^2$, $U = 774,0$, $p = 0,279$. Ранні грануляції виявлено в основній групі на $10,4 (9,5; 13,4)$ доби, у групі порівняння – на $15,0 (12,5; 22,7)$ доби, $U = 397,0$, $p = 0,0012$. Переважну площу ранового дефекту грануляції покривали в основній групі в середньому на $15,6 (12,9; 17,7)$ доби після госпіталізації, у групі порівняння – на $22,0 (14,0; 27,5)$ доби, $U = 324,0$, $p = 0,0011$.

В обох групах здійснено аутодермопластику вільним шкірним клаптом. Операцію виконано в основній групі на $16,7 (13,4; 19,6)$ доби після госпіталізації, у групі порівняння – на $25,8$

($16,7; 29,6$) доби, $U = 374,0$, $p = 0,0006$. Тривалість операції в основній групі становила $53,9 (45,0; 62,0)$ хвилини, у групі порівняння – $55,0 (45,0; 75,0)$ хвилини, $U = 875,0$, $p = 0,468$.

Наступну перев'язку в обох групах здійснено на $4,0 \pm 1,3$ доби після аутодермопластики для оцінювання життєздатності шкірних клаптів. Під час перев'язування в основній групі ускладнення виявлено у 3 (7,5 %) пацієнтів, у групі порівняння – у 10 (25,0 %), $U = 660,0$, $p = 0,0357$. Структуру ускладнень в обох групах наведено на рис. 3.

Згідно з результатами аналізу структури післяопераційних ускладнень, в основній групі серому діагностовано в 1 (2,5 %) пацієнта, крайовий некроз клаптя – в 1 (2,5 %) хворого. У групі порівняння переважає формування сером – у 3 (7,5 %) пацієнтів, нагноєння рани – у 4 (10,0 %) хворих, що пов'язано зі слабкою адгезією трансплантату.

Повторне оперативне втручання виконали 1 (2,5 %) пацієнтові з основної групи та 6 (15,0 %) пораненим із контрольної групи. Середня тривалість перебування у стаціонарі в основній групі становила $27,5 (24,5; 29,7)$ доби, у групі порівняння пацієнти виписані в середньому на $35,4 (32,0; 38,2)$ доби, $U = 356,0$, $p = 0,0001$.

Обговорення

В обох групах більшу кількість аутодермопластик виконали пацієнтам із рановим дефектом у ділянці задньої поверхні стегна (25,0 % в основній групі та 32,5 % у групі порівняння) та на передній поверхні гомілки (42,5 % в основній групі та 20,0 % у групі порівняння). Задня поверхня стегна має високу функціональну активність, що збільшує ризик розходження швів через високий натяг, про що свідчать відомості фахової літератури [9]. Передня поверхня гомілки майже не має м'язового масиву та підшкірно-жирової клітковини, що зменшує рухливість країв ранового дефекту та визначає доцільність аутодермопластики [10].

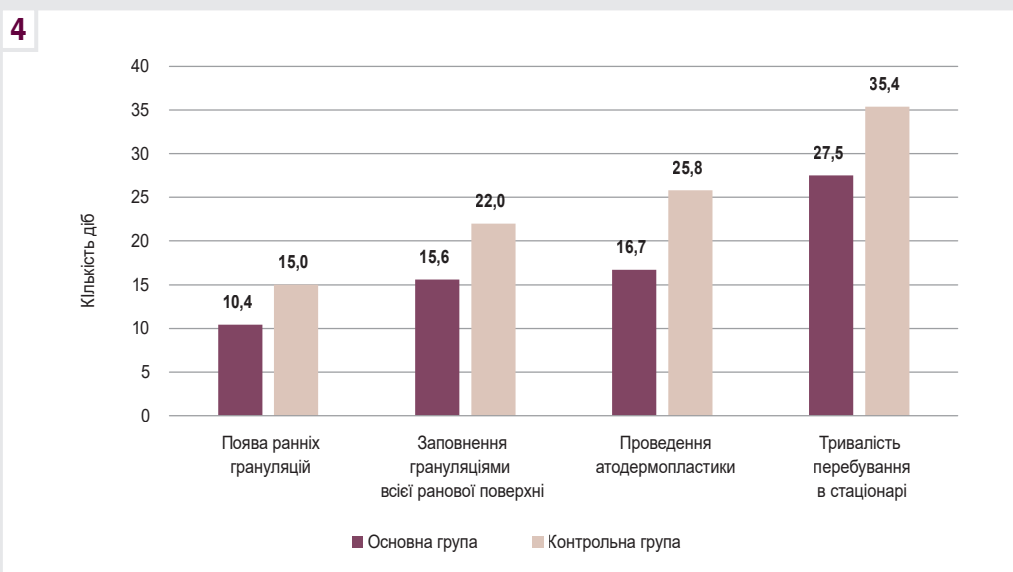


Рис. 4. Основні етапи лікування пацієнтів у стаціонарі.

Завдяки застосуванню ін'єкцій аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, в основній групі грануляційний процес заповнив переважну площу ранового дефекту на 15,6 (12,9; 17,7) доби, на відміну від групи порівняння, де формування грануляційної тканини стало переважати на 22,0 (14,0; 27,5) доби, $U = 324,0$, $p = 0,00113$. Це пов'язано з місцевим посиленням репараційних процесів через вплив біологічно активних речовин, факторів росту та неоангіогенезу в ділянках поранень. Ці дані підтверджено результатами досліджень, що описані у науковій літературі [11].

Основною перевагою аутодермопластики є те, що пацієнти не потребують щоденних перев'язок. В обох групах першу перев'язку здійснено на $4,0 \pm 1,3$ доби. Доведено, що адгезія трансплантату до реципієнтної ділянки на 80 % завершується на 4–5 добу. Тому відтермінована перша перев'язка зменшує ризик зміщення шкірного клаптя та його некрозу [12].

В обох групах у структурі післяопераційних ускладнень виявлено сероми (2,5 % випадків в основній групі та 7,5 % у групі порівняння). Пояснюємо це тим, що на початкових етапах шкірний трансплантат живиться завдяки дифузії, що можлива тільки при вираженому грануляційному процесі на всій рановій поверхні. Встановлено зниження загальної кількості післяопераційних ускладнень. Так, в основній групі ускладнення виявлено у 3 (7,5 %) пацієнтів, а у групі порівняння – у 10 (25,0 %) хворих. Ці дані підтверджують ефективність використання PRP-терапії як етапу підготовки пацієнтів до аутодермопластики, $U = 660,0$, $p = 0,0357$ [7, 13].

Важливим є також скорочення загальної тривалості лікування хворих у стаціонарі. В основній групі тривалість лікування у стаціонарі становила 27,5 (24,5; 29,7) доби, у групі порівняння – 35,4 (32,0; 38,2) доби, $U = 356,0$, $p = 0,0001$. Основні етапи лікування пацієнтів наведено на рис. 4. На підставі отриманих даних дійшли висновку, що PRP-терапія сприяє швидшому формуванню ранніх грануляцій і заповненню грануляціями всієї ранової поверхні. Це дає змогу раніше

виконувати аутодермопластику та виписувати пацієнтів на амбулаторне лікування.

Висновки

1. Застосування PRP-терапії як етапу підготовки ранового дефекту до аутодермопластики скорочує передопераційний період. В основній групі аутодермопластику здійснено на 16,7 (13,4; 19,6) доби, у групі порівняння – на 25,8 (16,7; 29,6) доби, $U = 374,0$, $p = 0,0006$.

2. Формування зрілої грануляційної тканини є результатом оптимізованої передопераційної підготовки ранового дефекту та дає змогу покращити результати аутодермопластики при тяжких пораненнях м'яких тканин, сприяє зменшенню кількості післяопераційних ускладнень. В основній групі ускладнення зафіксовано у 3 (7,5 %) пацієнтів, а у групі порівняння – у 10 (25,0 %), $U = 660,0$, $p = 0,0357$.

3. Ін'єкції аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, під час підготовки рани до аутодермопластики сприяли скороченню загальної тривалості перебування у стаціонарі. В основній групі тривалість перебування становила 27,5 (24,5; 29,7) доби, у групі порівняння – 35,4 (32,0; 38,2) доби, $U = 356,0$, $p = 0,0001$.

Етичне схвалення

Матеріали статті відповідають всім вимогам морально-етичних норм, згідно з правилами ICH / GCP, Гельсінської декларації (1964), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України, виконані відповідно до сучасних вимог біоетики. Матеріали, наведені у статті, розглянуто на засіданні Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, порушень не виявлено (протокол від 23.10.2025 р. № 12). Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3082-3406

Бульба П. О., аспірант каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-5353-2184

Information about the authors:

Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bulba P. O., MD, PhD student of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Павло Бульба (Pavlo Bulba)
pavlo.bulba@gmail.com

References

- Berry K, Laubcher M, Maqungo S. Acute management of low energy civilian gunshot wounds. *Injury*. 2025;56(Suppl 1):112787. doi: [10.1016/j.injury.2025.112787](https://doi.org/10.1016/j.injury.2025.112787)
- Ditkofsky N, Nair JR, Frank Y, Mathur S, Nanda B, Moreland R, et al. Understanding ballistic injuries. *Radiol Clin North Am*. 2023;61(1):119-28. doi: [10.1016/j.rcl.2022.08.005](https://doi.org/10.1016/j.rcl.2022.08.005)
- Dzhyvak VH, Klishch IM. [Peculiarities of serum cytokine profile in rats in muscle injury during platelet-rich plasma correction]. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2020;(3):53-8. Ukrainian. doi: [10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11518](https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11518)
- Verma R, Kumar S, Garg P, Verma YK. Platelet-rich plasma: a comparative and economical therapy for wound healing and tissue regeneration. *Cell Tissue Bank*. 2023;24(2):285-306. doi: [10.1007/s10561-022-10039-z](https://doi.org/10.1007/s10561-022-10039-z)
- Pysanko VV, Ponomarenko OV, Kozhemiaka MO, Mialkovskiy DV, Tkachuk DV, Chorny VV. Suchasnyi pohliad na likuvannia poranenykh z boiovoiu travmoiu na hospitalnomu etapi [A modern view on the treatment of wounded with combat trauma at the hospital stage]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2020;3(Suppl 3):84-5. Ukrainian.
- Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia Standartu medychnoi dopomohy "Ratsionalne zastosuvannia antybakterialnykh i antyfunhalnykh preparativ z likuvalnoiu ta profilaktychnoju metoju" [On the approval of the Medical Care Standard "Rational use of antibacterial and antifungal drugs for therapeutic and prophylactic purposes"]. Order dated 2023 Aug 19 No. 1513 [Internet]. 2023 [cited 2025 Dec 21]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/08/1513_23082023_smd.pdf
- Zavhorodnii SM, Kotenko OI, Danyiuk MB, Kubrak MA. [Surgical treatment of isolated soft tissue gunshot shrapnel injuries by combining primary delayed sutures with platelet-rich autoplasm injections into mine-explosive wounds]. *Zaporozhye Medical Journal*. 2023;25(4):339-45. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2023.4.269875](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.269875)
- Shome S, Kodieswaran M, Dadheech R, Chevella M, Sensharma S, Awasthi S, et al. Recent advances in platelet-rich plasma and its derivatives: therapeutic agents for tissue engineering and regenerative medicine. *Prog Biomed Eng*. 2024;6(1):ad1338. doi: [10.1088/2516-1091/ad1338](https://doi.org/10.1088/2516-1091/ad1338)
- Grignon B, Duparc F. Clinical anatomy of the upper limb: an overview. *Surg Radiol Anat*. 2021;43(5):617. doi: [10.1007/s00276-021-02758-x](https://doi.org/10.1007/s00276-021-02758-x)
- Wakeling JM, Febrer-Nafria M, De Groot F. A review of the efforts to develop muscle and musculoskeletal models for biomechanics in the last 50 years. *J Biomech*. 2023;155:111657. doi: [10.1016/j.jbiomech.2023.111657](https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2023.111657)
- Martin P, Gurevich DB. Macrophage regulation of angiogenesis in health and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;119:101-10. doi: [10.1016/j.semcdb.2021.06.010](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.06.010)
- Everts PA, Lana JF, Alexander RW, Dallo I, Kon E, Ambach MA, et al. Pro-found Properties of Protein-Rich, Platelet-Rich Plasma Matrices as Novel, Multi-Purpose Biological Platforms in Tissue Repair, Regeneration, and Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7914. doi: [10.3390/ijms25147914](https://doi.org/10.3390/ijms25147914)
- Khomenko IP, Barkovskiy AS, Tertyshnyi SV, Tsepkolenko VO, Maidanyuk VP, Vastyanov RS, et al. [The concept of using platelet auto-meso-concentrate in the complex rehabilitation of servicemen after gunshot wounds with defects of integumentary tissues]. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024;(8):104-13. Ukrainian. doi: [10.31612/2616-4868.8.2024.12](https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2024.12)

Вибір еластичного компресійного трикотажу при декомпенсованій хронічній веноній недостатності

В. І. Русин^{id}^A, Ф. М. Павук^{id}^{C,D}, В. В. Русин^{id}^B, С. М. Чобей^{id}^{E,F}

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Україна

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

Ключові слова:

мікроциркуляція, трофічна виразка, варикозна хвороба, посттромботичний синдром, ангіосома, індекс регіонарної перфузії.

Keywords:

microcirculation, trophic ulcer, varicose disease, postthrombotic syndrome, angiosome, regional perfusion index.

Надійшла до редакції /
Received: 03.09.2025

Після доопрацювання /
Revised: 23.02.2026

Схвалено до друку /
Accepted: 04.03.2026

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

© The Author(s) 2026
This is an open access article
under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

Мета роботи – для покращення результатів лікування хворих на декомпенсовані форми хронічної веноній недостатності вивчити зміни величини об'ємної швидкості в стегновій артерії та вені, а також зміни мікроциркуляції в нижній третині гомілки й вираженості больового синдрому залежно від величини зовнішньої компресії.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 36 пацієнтів із декомпенсованими формами хронічної веноній недостатності, яких поділили на дві групи. До першої групи залучили 15 пацієнтів із варикозною хворобою (9 жінок, 6 чоловіків; середній вік – 56,0 ± 5,7 року); до другої – 21 пацієнта з посттромботичним синдромом (12 жінок, 9 чоловіків; середній вік – 58,5 ± 6,4 року). Усім обстеженим виконали ультразвукове дослідження стегнових судин із визначенням швидкості артеріального (AFV) та венонічного (VFV) кровотоку. Стан мікроциркуляції оцінювали за допомогою транскутанного моніторингу напруження кисню (tcpO₂) та вуглекислого газу (tcpCO₂) на тильній поверхні стопи з обчисленням індексу регіонарної перфузії (ІРП) згідно з ангіосомною теорією. Інтенсивність больового синдрому визначали за шкалою CIVIQ-20. Дослідження здійснили послідовно, із застосуванням компресійного трикотажу I–IV класів.

Результати. У пацієнтів з обох груп застосування компресії III та IV класів асоційоване зі статистично значущим зниженням AFV і VFV, критичним зменшенням tcpO₂ (до 61,2 ± 1,3 мм рт. ст. при варикозній хворобі та 54,4 ± 1,2 мм рт. ст. при посттравматичному синдромі), підвищенням tcpCO₂ (до 56,2 ± 0,9 мм рт. ст. та 60,2 ± 0,7 мм рт. ст. відповідно) та наростанням больового синдрому (до 4 балів за шкалою CIVIQ-20). В обстежених із посттравматичним синдромом у разі застосування компресії I–II класів визначено більш виражене порівняно з пацієнтами з варикозною хворобою зниження мікроциркуляторних показників та інтенсивніший больовий синдром. ІРП у пацієнтів із посттравматичним синдромом без компресії нижчий від норми у передній великогомілковій ангіосомі на 17,3 %, у задній великогомілковій – на 23,2 %.

Висновки. Застосування еластичної компресії III та IV класів у пацієнтів із декомпенсованою хронічною венонічною недостатністю асоційоване зі статистично значущим зменшенням артеріального кровотоку, критичним зниженням транскутанного напруження кисню (tcpO₂), підвищенням напруження вуглекислого газу (tcpCO₂) та спричиняє інтенсивний больовий синдром. Її використання є потенційно шкідливим для тканинної перфузії.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 91-96

The choice of elastic compression knitwear for decompensated chronic venous insufficiency

V. I. Rusyn^{id}, F. M. Pavuk, V. V. Rusyn, S. M. Chobei

Aim. To improve the results of treatment of patients with decompensated forms of chronic venous insufficiency, it is necessary to study changes in the volume velocity in the femoral artery and vein, changes in microcirculation in the lower third of the leg, and the severity of pain syndrome depending on the degree of external compression.

Materials and methods. The study included 36 patients with decompensated forms of chronic venous insufficiency, divided into two groups. The first group consisted of 15 patients with varicose disease (VD; 9 women, 6 men; mean age 56.0 ± 5.7 years). The second group included 21 patients with post-thrombotic syndrome (PTS; 12 women, 9 men; mean age 58.5 ± 6.4 years). All patients underwent ultrasound examination of the femoral vessels to determine arterial (AFV) and venous (VFV) blood flow velocity. Microcirculation was assessed by transcutaneous monitoring of oxygen (tcpO₂) and carbon dioxide (tcpCO₂) tension on the dorsum of the foot, with calculation of the regional perfusion index (RPI) according to the angiosome theory. Pain intensity was assessed using the CIVIQ-20 scale. The study was performed sequentially using compression stockings of classes I–IV.

Results. In patients of both groups, the use of class III and IV compression was accompanied by a statistically significant decrease in AFV and VFV, a critical drop in tcpO₂ (to 61.2 ± 1.3 mmHg in VD and 54.4 ± 1.2 mmHg in PTS), an increase in tcpCO₂ (to 56.2 ± 0.9 mmHg and 60.2 ± 0.7 mmHg, respectively), and an increase in pain syndrome (up to 4 points on the CIVIQ-20 scale). In patients with PTS, even class I–II compression resulted in

a more pronounced decrease in microcirculatory parameters and more intense pain compared to the VD group. The RPI in patients with PTS without compression was below normal: by 17.3 % in the anterior tibial angiosome and by 23.2 % in the posterior tibial angiosome.

Conclusions. The use of elastic compression classes III and IV in patients with decompensated chronic venous insufficiency is accompanied by a statistically significant inhibition of arterial blood flow, a critical decrease in transcutaneous oxygen tension ($tcpO_2$), an increase in carbon dioxide tension ($tcpCO_2$), and causes intense pain, making its use potentially harmful to tissue perfusion.

Modern medical technology. 2026;18(2):91-96

Зовнішня компресія на нижніх кінцівках здебільшого реалізується еластичною компресією, зазвичай її використовують для запобігання або обмеження утворення набряків. При хронічній венозній недостатності в стадії декомпенсації зовнішня компресія є валідованим лікувальним заходом із класом доказовості В [1,2,3].

Частота виявлення хронічного захворювання вен із кожним роком в економічно розвинутих країнах зростає у чоловіків на 1,9 %, а у жінок на 2,6 %. Витрати на лікування одного пацієнта з трофічними виразками (ТВ) нижніх кінцівок у Франції становлять майже 36 000 євро, в Італії прямі загальні витрати на лікування пацієнтів із хронічною венозною недостатністю (ХВН) нижніх кінцівок сягають 330 млн євро. У Німеччині фінансові витрати на лікування та реабілітацію пацієнтів із цим діагнозом, що пов'язаний із втратою чи обмеженням працездатності, становлять майже 448 млн євро [4].

Один із механізмів, що спричиняє розвиток трофічних виразок при хронічній венозній недостатності, – ішемія, що виникає через порушення доставки кисню до тканин внаслідок блокування мікроциркуляції [5,6]. При прогресуванні декомпенсації відтоку в тканинах виникає гіпоксія, що характеризується суттєвим зниженням рівня кисню. Використання сучасних консервативних методів лікування дає змогу закрити 30–35 % поверхневих венозних трофічних виразок без хірургічного втручання. Однак у разі розвитку посттромботичного синдрому (ПТС) стан пацієнтів тяжчий, а призначення консервативної терапії сприяє загоєнню лише 7–8 % ТВ [5].

Стандарт лікування трофічних виразок варикозного та ПТС-генезу, за даними Oregon (США), передбачає постільний режим, системну антибіотикотерапію, щоденний туалет виразки мильною водою, накладення сухої ватно-марлевої пов'язки, застосування місцевих кортикостероїдів при дерматиті й екземі, носіння компресійних гольфів 30–40 мм рт. ст., постійне носіння компресійних гольфів після загоєння виразки [7,8].

За даними фахової літератури, рекомендовані певні класи еластичної компресії RAL GZ387: I – 15–21 мм рт. ст.; II – 23–32 мм рт. ст.; III – 34–46 мм рт. ст.; IV – >49 мм рт. ст. При варикозній хворобі, коли виникли ТВ, рекомендовано 18–24 мм рт. ст. (ступінь доказовості В), а при ПТС і ТВ – 25–35 мм рт. ст. (ступінь доказовості С) [9].

Ретельний догляд за раною і використання компресійної терапії, згідно з результатами окремих досліджень, можуть бути достатніми заходами для лікування незначних і короткочасних венозних виразок [5,7,10,11]. Втім, опубліковано праці, у яких наведено інші дані, а отже було отримано суперечливі

результати. Зауважимо, що важливо оцінювати зміни в перфузії тканин і мікроциркуляції, що супроводжуються трофічними розладами і больовим синдромом. Ці фактори пов'язані зі ступенем компресії та можуть негативно впливати на якість життя пацієнтів через підвищення рівня болю при носінні еластичного трикотажу [6,8,9,12].

Мета роботи

Для покращення результатів лікування хворих на декомпенсовані форми ХВН вивчити зміни величини об'ємної швидкості в стегновій артерії та вені, а також зміни мікроциркуляції в нижній третині гомілки й вираженості больового синдрому залежно від величини зовнішньої компресії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 36 осіб, яких поділили на дві групи. До першої групи залучили 15 пацієнтів із варикозною хворобою (ВХ) у стадії декомпенсації: 9 (60 %) жінок і 6 (40 %) чоловіків, середній вік становив $56,0 \pm 5,7$ року. До другої групи залучили 21 особу з декомпенсованою формою посттромбофлеботичного синдрому: 12 (57 %) жінок і 9 (43 %) чоловіків, середній вік – $58,5 \pm 6,4$ року.

Згідно з висновком Комісії з біоетики ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол від 30.09.2025 р. № 8/5), що розглянула матеріали, наведені у статті, дослідження відповідало всім вимогам морально-етичних норм, здійснене відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 року з поправками), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 року) та додаткових протоколів до неї, Конвенції про захист прав та достоїнства людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини, інших нормативних документів, а також чинного законодавства України. Усі учасники дослідження надали письмову інформовану згоду на участь.

Кожному з учасників здійснили загальний фізичний огляд. У всіх пацієнтів визначили індекс кісточно-плечового тиску як співвідношення артеріального систолічного тиску на передній або задній великогомілкової артерії до відповідного показника на плечовій артерії. Індекс кісточно-плечового тиску менше ніж 0,9 свідчить про можливий стеноз в артеріях нижніх кінцівок.

Для визначення функціональної можливості глибокої стегнової артерії визначали глибокостегново-підколінний індекс (ГСПІ) за формулою: $ГСПІ = (BK - НК) / BK$, де BK – регіонарний систолічний тиск у підколінній артерії вище коліна, НК – тиск у підколінній артерії нижче коліна.

Ультразвукове дослідження стегнових судин виконали за допомогою лінійного датчика з частотою 7 МГц. Виміряли швидкість артеріального кровотоку в стегновій артерії (AFV) та швидкість венозного кровотоку (VFV) на ділянці дистальніше від сафенофemorального співустя.

Проаналізували мікроциркуляцію шкіри нижніх кінцівок, враховуючи ангіосомний підхід. Застосували апарат TCM 400 Radiometer (Данія). Для визначення трансдермального тиску кисню (tcpO_2) використано електрод типу Clark. Трансдермальний тиск вуглекислого газу (tcpCO_2) виміряли за допомогою електрода типу Severinhaus. Також використано комбінований транскутанний електрод для вимірювання тиску кисню та вуглекислого газу, який розміщували дистально від манжетки. Електрод закріплювали на шкірі верхньої частини стопи за допомогою клейкої стрічки. Усі вимірювання виконали за кімнатної температури повітря у приміщенні.

Для отримання статистично достовірних даних замість абсолютних значень використано відношення показників, встановлених у першому міжпальцевому проміжку досліджуваної нижньої кінцівки, до відповідних значень у ділянці грудної клітки. Нормальні показники напруження кисню становлять 85 мм рт. ст. для шкіри грудної клітки та 60 мм рт. ст. для міжпальцевого проміжку. Це співвідношення визначено як індекс регіональної перфузії (ІРП). Надалі ІРП обчислювали щодо рівня перфузії в досліджуваній ангіосомі порівняно з нормальними даними конкретного пацієнта (ліктюва ямка).

Крім того, в усіх пацієнтів оцінювали рівень болю за шкалою якості життя CIVIQ-20 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire), що дає змогу визначити фізичний стан, наявність больового синдрому, соціальну активність і психологічний комфорт респондента. Цей опитувальник простий у використанні та має високу інформативність, що підтверджено його широким використанням у флебологічній практиці. CIVIQ-20 складається з 20 запитань, які характеризують основні параметри якості життя: больовий, фізичний, психологічний і соціальний фактори.

У рамках цього дослідження оцінювали тільки больовий фактор. Відповіді учасників оцінювали за бальною шкалою – від 1 до 5 балів за кожне запитання. Больові відчуття аналізували на початку дослідження та після зміни кожного типу еластичної компресії залежно від її ступеня, порівнювали з вихідними даними: немає скарг на біль – 0 балів; легкий біль – 1 бал; помірний біль – 2 бали; сильний біль – 3 бали; дуже сильний біль – 4 бали.

У групі пацієнтів із декомпенсованими формами ВХ і посттромботичним синдромом (ПТС) після загальних вимірювань у стандартних умовах упродовж 3 хвилин використовували еластичний трикотаж однієї марки. Сонографічні показники вимірювали протягом останніх 2 хвилин цього періоду. Загальна тривалість кожного підходу становила 3 хвилини. Після завершення кожного циклу учасники мали 30-хвилинну перерву в горизонтальному положенні перед наступним класом компресії. Під час експерименту застосовували медичний еластичний трикотаж. Завершували експеримент після отримання даних четвертого класу компресії.

Результати, встановлені під час дослідження, наведено як середнє значення і середньоквадратичне відхилення.

Для аналізу різниць між парними значеннями використано непараметричний тест Вілкоксона для парних ознак, що дало змогу визначити відмінності в межах суб'єктів. Значення p обчислено, враховуючи кількість учасників при кожному рівні тиску. Як статистично вірогідні визначали відмінності з $p < 0,05$. Статистичну обробку й аналіз отриманих даних здійснили за допомогою програми Jamovi 2.3.28 (відкритий код доступу).

Результати

На підставі ультрасонографічного обстеження й етіопатогенезу ВХ у 6 (40 %) пацієнтів із ВХ виявлено поверхневу венозну гіпертензію. У пацієнтів з декомпенсованими формами ПТС глибoku венозну гіпертензію виявлено в 11 (52,5 %) випадках, змішану форму венозної гіпертензії – у 3 (14 %).

За даними ультразвукових досліджень, середній діаметр великої підшкірної вени у пацієнтів із ВХ становив $9,7 \pm 0,1$ мм, малих підшкірних вен – $5,1 \pm 0,1$ мм. Високий рефлюкс через сафенофemorальне співгирло зафіксований у всіх 15 (100 %) пацієнтів, а через сафенопоплітеальне співгирло – лише у 3 (12 %) обстежених.

Встановлено статистично значущу різницю за тривалістю рефлюксу крові між пацієнтами першої та другої групи в системі великої підшкірної вени ($p = 0,0004$, $\chi^2 = 15,6$). Аналогічну тенденцію встановлено при аналізі тривалості рефлюксу крові в системі малої підшкірної вени ($p = 0,000017$, $\chi^2 = 21,9$).

Неспроможність пронизних вен у пацієнтів із ВХ зафіксовано у 4 (26,6 %) випадках, лише у 2 (13,7 %) обстежених виявлено поодинокий горизонтальний рефлюкс. У всіх пацієнтів із ПТС виявлено горизонтальний рефлюкс у пронизних венах, й у 16 (76,2 %) осіб він мав множинний характер. Середній діаметр пронизних вен становив $5,7 \pm 0,8$ мм.

При ПТС і трофічних виразках визначено глибoku форму венозної гіпертензії з вертикальним рефлюксом у глибокій венозній системі та горизонтальним рефлюксом по неспроможних пронизних венах.

У пацієнтів із варикозними трофічними виразками зафіксовано первинне значення ІРП на передній великогомілкової артерії (ПВГА) нижче на 13,3 % порівняно зі здоровими молодими людьми; на задній великогомілкової артерії (ЗВГА) цей показник менший на 20 %. Очікуване зниження ІРП у цих ангіосомах (ПВГА та ЗВГА) становитиме 30 % та 50 % відповідно за умов компресії на рівнях 20 мм рт. ст. та 40 мм рт. ст., а це не може позитивно вплинути на мікроциркуляцію ураженої кінцівки (табл. 1).

У пацієнтів із ПТС і трофічними виразками навіть без компресії зафіксовано зниження ІРП щодо норми: у ПВГА – на 17,3 %, у ЗВГА – на 23,2 %.

За результатами аналізу показників кровотоку та мікроциркуляції, у пацієнтів із варикозними та ПТС-трофічними виразками визначено перехресний обернено пропорційний зсув tcpO_2 і tcpCO_2 або ІРП та ступеня компресії і при ВХ, і ПТС (рис. 1).

Вивчення змін показників кровотоку в стегнових судинах і мікроциркуляції шляхом визначення транскутанного напруження кисню та вуглекислого газу на стопі дало змогу

Таблиця 1. Показники мікроциркуляції у хворих із ТВ на фоні ХВН

Ангіосома	ВХ, n = 15		ПТС, n = 21	
	ІРП	tcpCO ₂	ІРП	tcpCO ₂
Передня великогомілкова артерія	1,30 ± 0,08	41,10 ± 1,50	1,24 ± 0,10	42,40 ± 1,20 [#]
Задня великогомілкова артерія	1,48 ± 0,12	40,20 ± 1,40	1,42 ± 0,11	41,80 ± 1,10 [#]
Малогомілкова артерія	1,50 ± 0,11	41,40 ± 1,40	1,38 ± 0,13*	43,40 ± 1,70 [#]
Тильна поверхня стопи	1,20 ± 0,09	42,80 ± 1,70	1,0 ± 0,14 ^{&}	47,40 ± 1,50 ^{&}
Підшва	1,00 ± 0,10	43,40 ± 1,20	1,00 ± 0,12	46,30 ± 1,20 ^{&}
Латеральна кісточка	1,10 ± 0,14	40,70 ± 1,50	1,00 ± 0,12*	43,40 ± 1,30 ^{&}
Медіальна кісточка	0,98 ± 0,06	42,50 ± 1,30	0,90 ± 0,05 ^{&}	44,50 ± 1,50 [#]

*: p < 0,05, #: p < 0,01; &: p < 0,0001.

Таблиця 2. Вплив еластичної компресії на швидкість стегнового кровотоку та мікроциркуляцію у пацієнтів із декомпенсованими формами ВХ і ПТС

Клас компресії	Тиск, мм рт. ст.	Групи хворих	VFV, m/s ⁻¹	AFV, m/s ⁻¹	tcpO ₂ , мм рт. ст.	tcpCO ₂ , мм рт. ст.	Больовий синдром, середній бал
0	0	ВХ	0,090 ± 0,012	0,170 ± 0,070	75,0 ± 6,2	42,8 ± 1,7	1
		ПТС	0,089 ± 0,011	0,170 ± 0,070	73,3 ± 5,2	47,4 ± 1,5 ^{&}	1,6 ^{&}
I	15–21	ВХ	0,070 ± 0,009	0,150 ± 0,021	70,8 ± 3,1	46,9 ± 2,4	1,6 ^{&}
		ПТС	0,064 ± 0,007*	0,139 ± 0,011*	68,4 ± 2,2 [#]	51,2 ± 1,8 ^{&}	2,0 ^{&}
II	23–32	ВХ	0,050 ± 0,007	0,130 ± 0,010	68,3 ± 1,4	51,8 ± 1,9	2,4 ^{&}
		ПТС	0,041 ± 0,005 ^{&}	0,122 ± 0,009 [#]	62,1 ± 1,1 ^{&}	55,3 ± 1,5 ^{&}	2,8 ^{&}
III	34–46	ВХ	0,030 ± 0,011	0,110 ± 0,013	64,7 ± 1,7	54,4 ± 1,3	3,0 ^{&}
		ПТС	0,020 ± 0,010 [#]	0,060 ± 0,008 ^{&}	58,7 ± 1,3 ^{&}	58,8 ± 1,3 ^{&}	3,8 ^{&}
IV	>46	ВХ	0,020 ± 0,007	0,090 ± 0,011	61,2 ± 1,3	56,2 ± 0,9	4,0 ^{&}
		ПТС	0,012 ± 0,006 [#]	0,020 ± 0,009 ^{&}	54,4 ± 1,2 ^{&}	60,2 ± 0,7 ^{&}	4,0 ^{&}

*: p < 0,05, #: p < 0,01; &: p < 0,0001.

встановити, що III та IV класи еластичної компресії різко пригнічували мікроциркуляцію у пацієнтів і з декомпенсованою ВХ, і з ПТС (табл. 2).

Обговорення

Результати дослідження свідчать про суттєвий вплив еластичної компресії на гемодинаміку та мікроциркуляцію нижніх кінцівок у пацієнтів із декомпенсованими формами ХВН. Встановлено, що позитивний стискальний ефект не є універсально корисним, а його результати критично залежать від класу компресії та походження венозної патології.

Найважливішим висновком є підтвердження того, що компресія III та IV класів (34–46 мм рт. ст. і >49 мм рт. ст. відповідно) спричиняє надмірне пригнічення й артеріального, і венозного кровотоку в стегні, а також різко погіршує показники дистальної мікроциркуляції, що виявлено за критичним зниженням tcpO₂ та підвищенням tcpCO₂ на тильній поверхні стопи. Ці дані узгоджуються з результатами сучасних дослі-

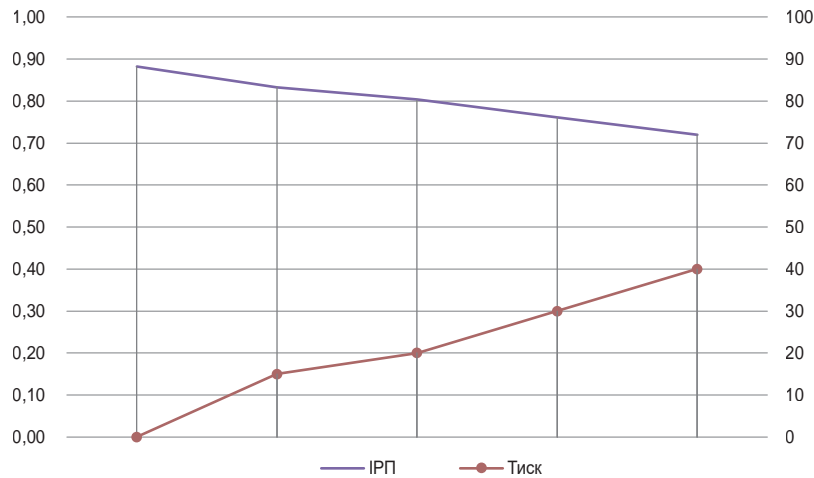
джень щодо ризику ятрогенної ішемії при застосуванні високого зовнішнього тиску, особливо у пацієнтів з уже порушеною перфузією [11, 13, 14, 15].

Згідно з результатами дослідження, яке здійснили D. Patton et al., неефективна або надмірна компресія може бути однією з причин порушення загоєння венозних виразок, оскільки обмежує доставку кисню та поживних речовин до зони ураження [10].

Результати нашого дослідження підтверджують дані, які отримали M. Garrigues-Ramón et al. Дослідники встановили, що низькотискова компресія (до 20 мм рт. ст.) може підвищувати венозний тонус і покращувати функцію клапанів без істотного впливу на артеріальне кровопостачання у пацієнтів із С2–С3 стадіями ХВН [5].

Порівняння груп пацієнтів із ВХ і ПТС дало змогу виявити фундаментальні відмінності їхньої реакції на компресію. Так, у хворих із ПТС навіть компресія I–II класу супроводжувалась більш вираженим зниженням мікроциркуляторних показників та інтенсивнішим больовим синдромом порівняно з пацієнтами з ВХ. Пояснюємо це істотнішими та поширенішими пору-

1А



1Б

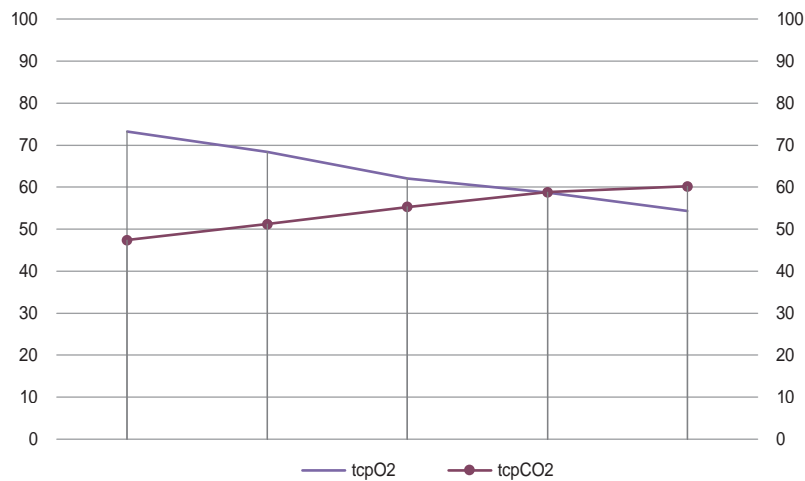


Рис. 1. Перехресний обернено пропорційний зсув показників мікроциркуляції, ІПФ і ступеня компресії. А: ВХ; Б: ПТС-етиології.

шеннями мікроциркуляторного русла, фіброзу та лімфатичної недостатності, що характерні для ПТС [6, 11, 16].

Отже, підхід до компресійної терапії у пацієнтів із цих груп має бути диференційованим. Наша рекомендація обмежитися компресією I-II класу для ПТС повністю узгоджується з клінічними настановами European Society for Vascular Surgery (2022), де наголошено на обачності й обережності під час призначення високих тисків при ПТС через ризик погіршення перфузії [6].

Важливим аспектом дослідження є об'єктивізація больового синдрому. Виявлена пряма кореляція між підвищенням класу компресії та зростанням інтенсивності болю підтверджує, що біль є не лише суб'єктивним чинником непереносності лікування, але й потенційним маркером надмірного тиску, що призводить до ішемії тканин. Ці дані підтверджено у праці X. Guo et al., де показано зв'язок між дискомфортом від компресійного трикотажу та зниженням якості життя пацієнтів, що часто призводить до відмови від лікування [8].

Результати дослідження підтверджують важливість вимірювання $tcpCO_2$ для оцінювання місцевих порушень

мікроциркуляції, оскільки вони серед перших реагують на зміни стану хворих.

Порівнявши показники болю до та після експерименту, встановили, що вже при II класі компресії пацієнти із ТВ варикозного та ПТС-генезу більше відчували дискомфорт – удвічі та втричі відповідно ($p < 0,0001$). Зіставивши дані, зафіксовані у різних групах хворих, встановили статистично достовірну різницю: больовий синдром виражений сильніше в обстежених із ПТС і ТВ – середнє перевищення становило 0,5 бала. Показники дуже інтенсивного болю зафіксовано в обох групах пацієнтів при класах компресії III та вище ($p < 0,0001$).

Досліджуючи позитивний вплив розподільчих навантажень по нозі встановлено: він не забезпечує істотного покращення швидкості венозного повернення по стегнових судинах. Незважаючи на це, виявили істотні порушення і артеріального кровообігу нижніх кінцівок, і мікрокровообігу передньої частини стопи в молодих здорових добровольців за умови постійної зовнішньої сили стиснення. Хоча ці дані отримано саме завдяки систематичному тестуванню здорових осіб, методологія роботи може бути основою для

новаторського підходу для продовження аналізу наслідків використання еластичної компресії.

Зважаючи на результати застосування III і IV класів стиснення, зауважимо: різке зменшення кисневого насичення супроводжується одночасним збільшенням CO₂ концентрацій тканин. Тому такі маніпуляції контрпродуктивні в пацієнтів із декомпенсованими формами ХВН і/або утрудненою регенерацією шкіри, оскільки потенційно можуть подовжити термін лікування.

Отже, результати дослідження обґрунтовують доцільність індивідуалізованого підходу до призначення еластичної компресії при декомпенсованій ХВН.

Висновки

1. Застосування еластичної компресії III та IV класів (тиск ≥ 34 мм рт. ст.) у пацієнтів із декомпенсованою хронічною венозною недостатністю супроводжується статистично значущим пригніченням артеріального кровотоку, критичним зниженням транскутанного напруження кисню (tcpO₂), підвищенням напруження вуглекислого газу (tcpCO₂) та спричиняє інтенсивний больовий синдром, що робить її використання потенційно шкідливим для тканинної перфузії.

2. Вибір оптимального класу компресії має ґрунтуватися на етіології венозної недостатності: для пацієнтів із посттромботичним синдромом слід обмежуватись компресією I–II класу, а для пацієнтів із варикозною хворобою при прохідності артерій гомілки в окремих випадках може бути призначене тимчасове застосування компресії III класу під контролем мікроциркуляторних показників.

3. Транскутанне напруження вуглекислого газу (tcpCO₂) є чутливим індикатором порушення мікроциркуляції, що виникає вже на етапі застосування компресії низьких класів. Метод вимірювання tcpCO₂ може бути рекомендований для об'єктивного моніторингу перфузії при підборі компресійної терапії.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Русин В. І., д-р мед. наук, професор каф. хірургічних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна; лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений лікар України.
ORCID ID: 0000-0001-5688-9951

Павук Ф. М., канд. мед. наук, асистент каф. онкології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6721-9806

Русин В. В., д-р мед. наук, професор каф. онкології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4854-0228

Чобей С. М., д-р мед. наук, професор каф. хірургічних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1231-8169

Information about the authors:

Rusyn V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgical Diseases, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Pavuk F. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Rusyn V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Chobey S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgical Diseases, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.



Федір Павук (Fedir Pavuk)
fedjapavuk111@gmail.com

References

- Sigvardt E, Rasmussen SM, Eiberg JP, Sørensen H, Meyhoff CS, Aasvang EK. Transcutaneous blood gas monitoring and tissue perfusion during common femoral thromboendarterectomy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82(4):334-40. doi: [10.1080/00365513.2022.2092900](https://doi.org/10.1080/00365513.2022.2092900)
- Jindal R, Chaudhary P, Gupta B, Kaur T, Dhillon S. Venous ulcers: Review article. *Indian J Surg*. 2023;85(S1):121-32. doi: [10.1007/s12262-021-03064-x](https://doi.org/10.1007/s12262-021-03064-x)
- Bernatchez SF, Eysaman-Walker J, Weir D. Venous Leg Ulcers: A Review of Published Assessment and Treatment Algorithms. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022;11(1):28-41. doi: [10.1089/wound.2020.1381](https://doi.org/10.1089/wound.2020.1381)
- Partsch H, Mortimer P. Compression for leg wounds. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):359-69. doi: [10.1111/bjd.13851](https://doi.org/10.1111/bjd.13851)
- Garrigues-Ramón M, Arca-Arias A, Carrasco-Ribelles LA, Barrios C. Haemodynamic effect of a leg compression bandage on the distal posterior tibial artery using 4D flow magnetic resonance imaging: A quantitative study. *Int Wound J*. 2024;21(7):e14901. doi: [10.1111/iwj.14901](https://doi.org/10.1111/iwj.14901)
- De Maeseeneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(2):184-267. doi: [10.1016/j.ejvs.2021.12.024](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024). Erratum in: *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;64(2-3):284-5. doi: [10.1016/j.ejvs.2022.05.044](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.05.044)
- Attaran RR, Edwards ML, Arena FJ, Bunte MC, Carr JG, Castro-Dominguez Y, et al. 2025 SCAI Clinical Practice Guidelines for the Management of Chronic Venous Disease: This statement was endorsed by the Society for Vascular Medicine (SVM). *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2025;4(8):103729. doi: [10.1016/j.jscv.2025.103729](https://doi.org/10.1016/j.jscv.2025.103729)
- Guo X, Gao Y, Ye X, Zhang Z, Zhang Z. Experiences of patients living with venous leg ulcers: A qualitative meta-synthesis. *J Tissue Viability*. 2024;33(1):67-74. doi: [10.1016/j.jtv.2023.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jtv.2023.11.012)
- Krizanova O, Penesova A, Hokynkova A, Pokorna A, Samadian A, Babula P. Chronic venous insufficiency and venous leg ulcers: Aetiology, on the pathophysiology-based treatment. *Int Wound J*. 2023;21(2):e14405. doi: [10.1111/iwj.14405](https://doi.org/10.1111/iwj.14405)
- Patton D, Avsar P, Sayeh A, Budri A, O'Connor T, Walsh S, et al. A meta-review of the impact of compression therapy on venous leg ulcer healing. *Int Wound J*. 2023;20(2):430-47. doi: [10.1111/iwj.13891](https://doi.org/10.1111/iwj.13891)
- Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner MH, Mosti G, Lattimer CR, et al. Risks and contraindications of medical compression treatment – A critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology*. 2020;35(7):447-60. doi: [10.1177/0268355520909066](https://doi.org/10.1177/0268355520909066)
- Arundel CE, Welch C, Saramago P, Adderley U, Atkinson R, Chetter I, et al. A randomised controlled trial of compression therapies for the treatment of venous leg ulcers (VenUS 6): study protocol for a pragmatic, multicentre, parallel-group, three-arm randomised controlled trial. *Trials*. 2023;24(1):357. doi: [10.1186/s13063-023-07349-2](https://doi.org/10.1186/s13063-023-07349-2)
- Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, Cullum N, et al. A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2105-2114. doi: [10.1056/NEJMoa1801214](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801214)
- Wong M, Parsi K, Myers K, De Maeseeneer M, Caprini J, Cavezzi A, et al. Sclerotherapy of lower limb veins: Indications, contraindications and treatment strategies to prevent complications – A consensus document of the International Union of Phlebology-2023. *Phlebology*. 2023;38(4):205-58. doi: [10.1177/02683555231151350](https://doi.org/10.1177/02683555231151350)
- Bordonado-Murcia A, Marco-Lledó J, Nieto-Gil P, Zuluaga-Ríos LM, López-Ros P, Hernández-Martínez I, et al. The Prognostic Value of Transcutaneous Oxygen Pressure (TcPO₂) in Diabetic Foot Ulcer Healing: A Protocol for a Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(7):909. doi: [10.3390/diagnostics15070909](https://doi.org/10.3390/diagnostics15070909)
- Savoliuk SI, Dembitskyi AR. A complex minimally invasive approach to the treatment of patients with complicated forms of chronic venous insufficiency. *Hospital Surgery. Journal named after LY. Kovalchuk*. 2023;(3):16-23. Ukrainian. doi: [10.11603/2414-4533.2023.3.14145](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.3.14145)

Combined treatment of neurovegetative disorders in patients with ischemic heart disease with Long COVID-19 syndrome

N. S. Mykhailovska¹, S. M. Manuilov¹, O. O. Lisova¹, O. V. Shershnyova¹, H. V. Hrytsai¹

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Keywords:

coronary artery disease, neurovegetative disorders, treatment, L-arginine, phenibut.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, нейровегетативні порушення, лікування, L-аргінін, фенібут.

Надійшла до редакції / Received: 28.10.2025

Після доопрацювання / Revised: 02.01.2026

Схвалено до друку / Accepted: 12.01.2026

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

The aim of the study. To assess the dynamics of neurovegetative disorders in patients with coronary artery disease (CAD) with Long COVID-19 syndrome under the influence of combined treatment with the inclusion of exogenous L-arginine and phenibut in basic therapy.

Materials and methods. A prospective study with parallel distribution and elements of randomization included 31 patients with CAD: stable angina of exertion of functional class II–III (age 69.0 (64.0; 76.0) years), who had suffered from moderate or severe COVID-19 coronavirus disease with manifestations of Long COVID-19 syndrome. Patients were divided into two groups depending on the prescribed treatment: group I (n = 15) – basic therapy for CAD was used; in group II (n = 16) a combination of L-arginine and phenibut was additionally prescribed against the background of basic therapy. Heart rate variability (HRV) parameters were assessed using 24-hour Holter ECG monitoring, degree of cognitive impairment – MoCa scale, anxiety-depressive – HADS scale, as well as their dynamics under the influence of the treatment.

Results. The use of combination therapy with the inclusion of exogenous L-arginine and phenibut in patients of group II contributed to an increase in the average integral indicator of cognitive status by 9.47 %, as well as a significant decrease in the level of anxiety-depressive symptoms: in the “Anxiety” subscale by 35.97 %, in the “Depression” subscale – by 20.81 % (p < 0.05). In the group receiving combination therapy with exogenous L-arginine and phenibut, a significant positive dynamics of most indicators of total HRV was determined: an increase in SDNNi by 1.22 times and 1.42 times, rMSSD, % by 1.56 times and 1.66 times, HRVT by 1.46 times and 1.40 in the daytime and nighttime periods, respectively. Analysis of HRV spectral indicators showed restoration of sympatho-parasympathetic balance and a significant decrease in the stress index by 1.89 and 2.03 times in the active and passive periods.

Conclusions. Adding exogenous L-arginine and phenibut to the basic therapy in patients with CAD who have had COVID-19 contributes to a significant reduction in anxiety and depressive symptoms, improvement of cognitive function, and stabilization of autonomic regulation of cardiac activity, which indicates a positive neuromodulatory effect of the combination therapy.

Modern medical technology. 2026;18(2):97-104

Комбіноване лікування нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця з Long COVID-19 синдромом

Н. С. Михайловська, С. М. Мануйлов, О. О. Лісова, О. В. Шершньова, Г. В. Грицай

Мета роботи – оцінити динаміку нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із Long COVID-19 синдромом під впливом комбінованого лікування із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргінину та фенібуту.

Матеріали і методи. До проспективного дослідження з паралельним розподілом та елементами рандомізації залучено 31 пацієнта з ІХС: стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу (вік – 69,0 (64,0; 76,0) року)), які перенесли коронавірусну хворобу COVID-19 середнього або тяжкого ступеня із проявами Long COVID-19 синдрому. Пацієнтів поділили на дві групи залежно від призначеного лікування: у групі I (n = 15) застосовували базисну терапію ІХС; у групі II (n = 16) на фоні базисної терапії додатково призначено комбінацію L-аргінину та фенібуту. Оцінювали параметри варіабельності серцевого ритму (BCP) за допомогою добового моніторування ЕКГ за Холтером, ступінь когнітивних порушень – шкали MoCa, тривожно-депресивних – шкали HADS, а також їхню динаміку під впливом проведеного лікування.

Результати. Застосування комбінованої терапії з додаванням екзогенного L-аргінину та фенібуту у пацієнтів II групи сприяло підвищенню середнього інтегрального показника когнітивного статусу на 9,47 %, а також суттєвому зниженню рівня тривожно-депресивної симптоматики: у підшкалі «Тривога» – на 35,97 %, у підшкалі «Депресія» – на 20,81 % (p < 0,05). У групі, пацієнти якої отримували комбіновану терапію екзогенним L-аргініном та фенібутом, визначено достовірну позитивну динаміку більшості показників загальної BCP: збільшення SDNNi в 1,22 раза та 1,42 раза, rMSSD, % – у 1,56 раза та 1,66 раза, HRVT

© The Author(s) 2026
This is an open access article under the
Creative Commons
CC BY-NC 4.0 license

– в 1,46 та 1,40 разів в денний і нічний періоди відповідно. Аналіз спектральних показників ВСП показав відновлення симпто-парасимпатичного балансу та достовірне зниження стрес-індексу (SI) в 1,89 та 2,03 рази в активний і пасивний періоди відповідно.

Висновки. Додавання до базисної терапії екзогенного L-аргініну та фенібуту у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, сприяє достовірній редукції тривожно-депресивних проявів, покращенню когнітивної функції, стабілізації автономної регуляції серцевої діяльності, що свідчить про позитивний нейромодулювальний ефект комбінованої терапії.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 97-104

Coronary artery disease (CAD) remains one of the predominant causes of disability and mortality in the population. In Ukraine, cardiovascular diseases remain the main cause of mortality – according to the Ministry of Health, they account for about 67 % of all deaths, and a significant share of them is CAD [1]. The COVID-19 pandemic has also caused a significant shift in mortality patterns: according to WHO estimates, in two years (2020–2021), excess mortality associated directly or indirectly with COVID-19 amounted to about 14.9 million people worldwide [2]. In 2021, COVID-19 became the third leading cause of death after cardiovascular disease and cancer [3,4].

In patients with CAD who have had COVID-19, there is often a deterioration in the course of the main disease and neurocognitive status, which is manifested by a decrease in memory, concentration, as well as the development of anxiety-depressive and autonomic disorders [5]. One of the lead mechanisms for the occurrence of such symptoms is hypoxic-ischemic, when prolonged systemic hypoxemia caused by lung damage, against the background of pre-existing coronary disorders, leads to a decrease in cerebral perfusion and persistent cognitive disorders. Endothelial dysfunction also plays an important role: SARS-CoV-2 penetration into the endothelium of cerebral vessels contributes to the formation of microthrombi, impaired microcirculation and the development of chronic cerebral ischemia. An additional factor is systemic neuroinflammation, mediated by a cytokine storm with excessive production of IL-6, TNF- α and other pro-inflammatory mediators, which trigger neurodegenerative processes and are associated with encephalopathy and long-term cognitive impairment. Neurovegetative disorders, which are manifested by an imbalance between the sympathetic and parasympathetic divisions of the nervous system, heart rhythm lability, and sleep regulation disorders, are also of significant importance. These changes impair the adaptive capabilities of the cardiovascular system and further reduce the cognitive potential of patients with CAD [6,7].

An equally important component is psycho-emotional stress caused by the severity of COVID-19, isolation and fear of complications, which contributes to the development of anxiety and depressive disorders. These, in turn, are closely related to a decrease in cognitive functions and a deterioration in the quality of life of patients [8].

Thus, COVID-19 in patients with CAD forms a complex syndrome that combines the worsening of the underlying disease with neurocognitive and autonomic disorders. This justifies the need for a multidisciplinary approach to the treatment of such patients, which includes not only standard cardiological therapy, but also means for the correction of cognitive and psychoemotional dis-

orders. However, there are currently no unified clinical protocols or international guidelines that would regulate approaches to the diagnosis and treatment of CAD in patients during the Long COVID-19 period. Given the common pathogenetic mechanisms of CAD and post-COVID syndrome, the possibility of using metabolic and neuromodulatory agents, such as exogenous L-arginine and phenibut, as part of complex therapy is of particular scientific and practical interest.

Both drugs demonstrated vasodilating, cardio- and neuroprotective properties, contributing to the improvement of microcirculation, normalization of cerebral circulation and restoration of metabolic activity of the myocardium affected by both direct and indirect effects of SARS-CoV-2. Thus, the study of the effectiveness of the combined use of L-arginine and phenibut against the background of basic therapy of CAD in patients with Long-COVID is a relevant direction in modern cardiology. This paves the way for optimizing treatment strategies, minimizing complication rates, and enhancing the quality of life for these patients [9,10].

Aim

To assess the dynamics of neurovegetative disorders in patients with coronary artery disease with Long-COVID-19 syndrome under the influence of combined treatment with the inclusion of exogenous L-arginine and phenibut in basic therapy.

Materials and methods

A prospective study with parallel distribution and elements of randomization included 31 patients with CAD: stable angina pectoris of functional class II–III (age 69.0 (64.0; 76.0) years) with manifestations of Long COVID-19 syndrome. Patients were divided into two groups depending on the prescribed treatment: in group I (n = 15), basic therapy for CHD was used, which included antiplatelet agents, statins, β -blockers, ACE inhibitors or sartans, as well as long-acting nitrates according to indications; in group II (n = 16), a combination of L-arginine (1000 mg twice a day) and phenibut (500 mg twice a day) was additionally prescribed for three months against the background of basic therapy.

The diagnosis of coronary heart disease was established in accordance with the current recommendations of ESC (2021) for the diagnosis and treatment of chronic coronary syndromes, as well as on the basis of the current unified clinical protocol for providing medical care for stable CAD (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2857, December 23, 2021). The presence of COVID-19 coronavirus infection was confirmed based on the

1

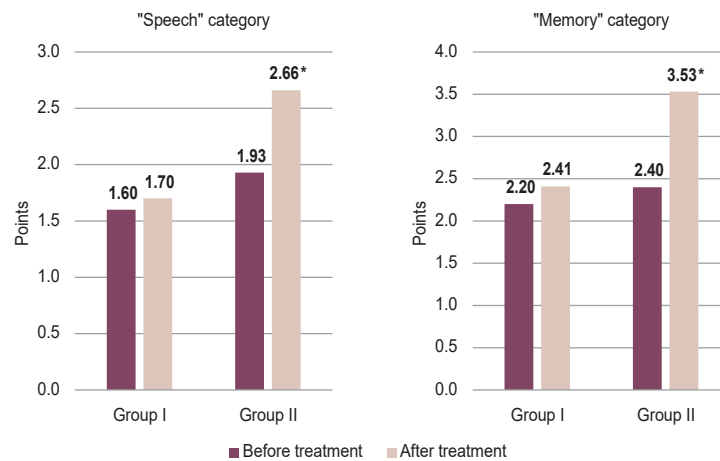


Fig. 1. Dynamics of cognitive indicators of the "Speech" and "Memory" sections on the MoCa scale in patients with CAD, after COVID-19, under the influence of treatment.

*: significance of difference in indicators compared to the initial level ($p < 0.05$).

results of the analysis of medical documentation (case histories, discharge epicrits), as well as positive testing for SARS-CoV-2 by the polymerase chain reaction method during hospitalization with subsequent identification of the series and study number.

The inclusion criteria for the study included: confirmed coronary artery disease with a clinical picture of stable exertional angina of functional class II–III, moderate or severe COVID-19 at least 12 weeks after the acute period.

Exclusion criteria were: chronic heart failure stage IIB–III; heart defects; previous stroke; bronchial asthma or COPD; oncological, psychiatric, hematological or systemic pathologies; renal or hepatic failure; alcohol abuse; patient refusal to receive therapy.

The study was conducted in compliance with the principles of bioethics and moral and ethical norms with the mandatory signing of informed consent by patients.

To identify and assess the severity of anxiety and depressive disorders, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used. Cognitive state was assessed using the MoCA scale. Heart rate variability (HRV) was recorded using the "Cardiosense K" 24-hour ECG monitoring system (KHAI MEDIKA, Ukraine). Recording was performed for 24 hours during the day and night. The analysis included temporal and spectral parameters recommended by the ESC Working Group on HRV.

The work was carried out in accordance with the principles of bioethics, regulated by the following documents: the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), GCP (1996), the Declaration of Helsinki on the Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with Human Participation (1964–2000), Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 01.11.2000 No. 281. The compliance of the conducted research with the accepted ethical standards was confirmed by the conclusion of the Bioethics Commission of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University No. 1 dated 13.01.2025. All patients provided written informed consent to voluntarily participate in the study.

Statistical data processing was performed in the software Statistica 13.0 (license No. JPZ8041382130ARCN10-J) in accordance with modern requirements. The normal distribution of quantitative variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. Due to the lack of normal distribution, the data are presented as median and interquartile range – Me (Q25; Q75). Qualitative variables are presented as absolute numbers and percentages – n (%). To assess the reliability of changes in dynamics, the Wilcoxon test for related samples was used. Comparison of intergroup differences by qualitative characteristics and analysis of event frequency were carried out using the χ^2 test using conjugation tables. A p-value of less than 0.05 was regarded as indicative of statistical significance.

Results

In patients with CAD who have had coronavirus infection (COVID-19), there was an increase in the frequency and intensity of manifestations of anxiety-depressive and cognitive disorders, signs of autonomic dysfunction, as well as tension in the functional-adaptive potential of the cardiovascular system with a predominance of the activity of central regulatory mechanisms over autonomous ones, which was demonstrated in our previous works [11, 12].

The use of combination therapy with the addition of exogenous L-arginine and phenibut in patients in the group II contributed to an increase in the integral indicator of cognitive status by 9.47 % (from 24.09 to 26.61 points). The most pronounced positive effect was observed in the domains "Speech" and "Memory" (Fig. 1): the average score in the "Speech" category increased by 27.44 % (from 1.93 to 2.66; $p < 0.05$), and in the "Memory" category – by 32.01 % (from 2.40 to 3.53; $p < 0.05$).

Three months after combined therapy using exogenous L-arginine and phenibut, a more pronounced decrease in anxiety and depressive symptoms was observed compared to the group

2

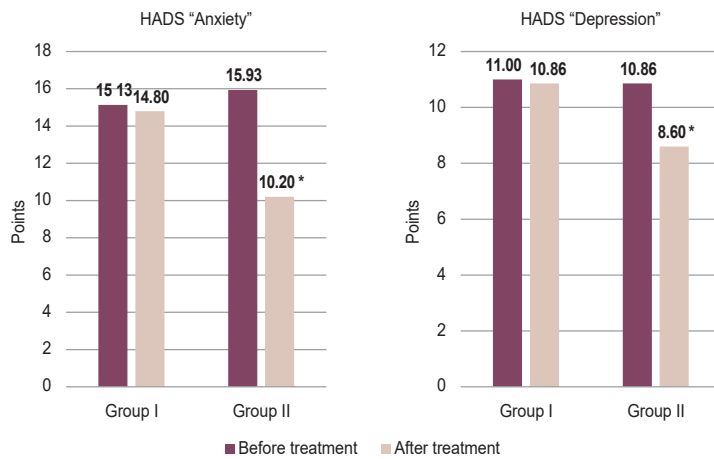


Fig. 2. Dynamics of ADD manifestations according to the HADS scale in patients with CAD after COVID-19, under the influence of treatment.

*: significance of difference in indicators compared to the initial level ($p < 0.05$).

3

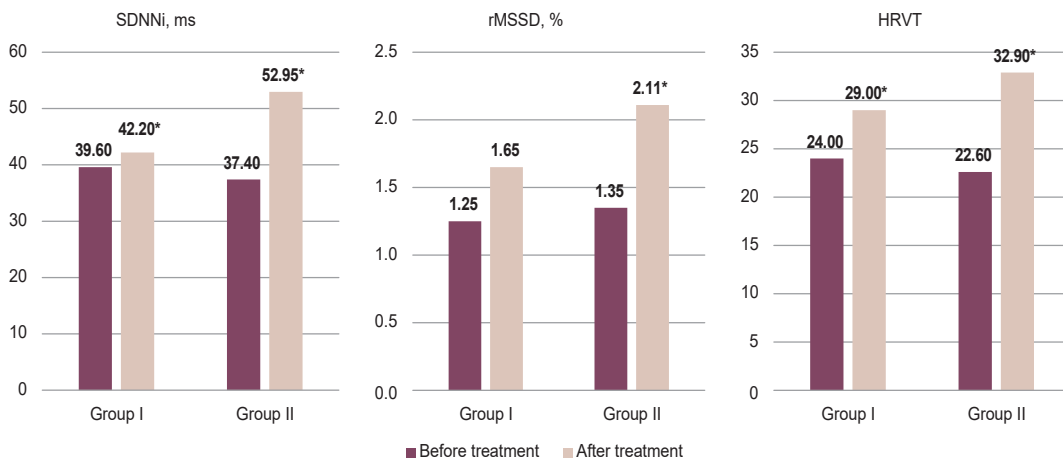


Fig 3. Daytime dynamics of temporal parameters of HRV in patients with CAD, after COVID-19, under the influence of treatment.

4

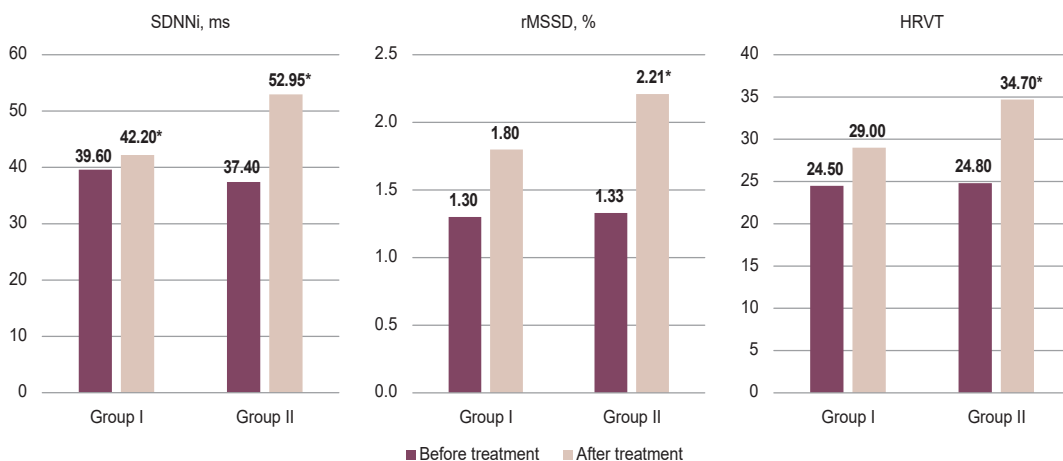


Fig 4. Night-time dynamics of temporal parameters of HRV in patients with CAD, after COVID-19, under the influence of treatment.

*: significance of difference in indicators compared to the initial level ($p < 0.05$).

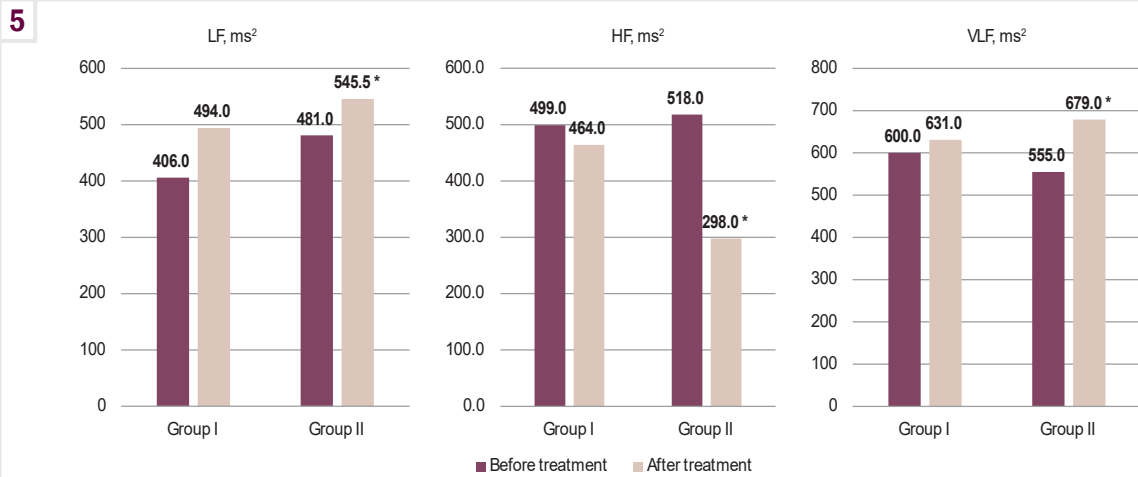


Fig. 5. Daytime changes of HRV spectral parameters in patients with CAD, after COVID-19, under the influence of treatment.

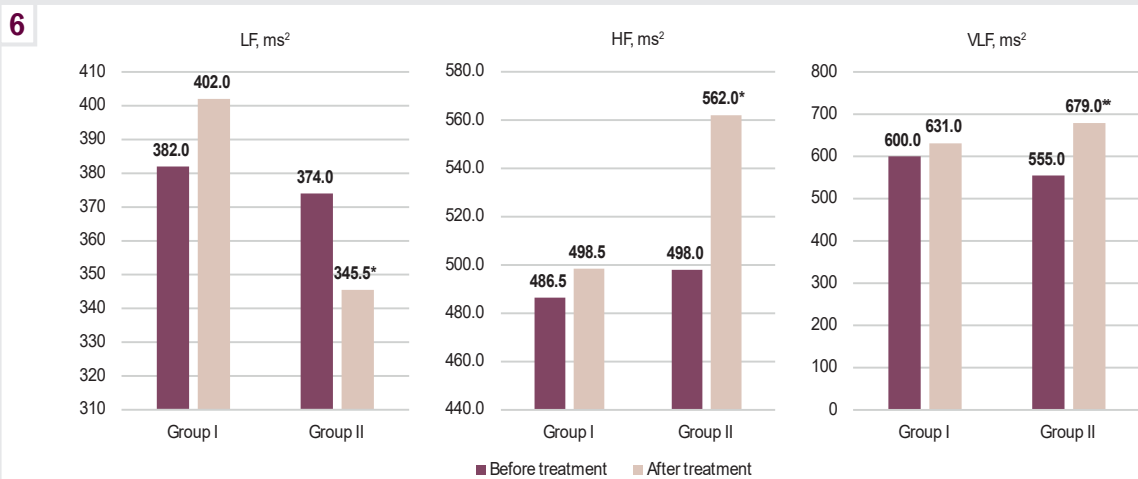


Fig. 6. Night-time changes of HRV spectral parameters in patients with CAD, after COVID-19, under the influence of treatment.

*: significance of difference in indicators compared to the initial level ($p < 0.05$).

receiving only basic CHD therapy (Fig. 2). Patients in the second group showed a significant ($p < 0.05$) decrease in the average score in the "Anxiety" subscale by 35.97 % (from 15.93 to 10.20) compared to 2.18 % (from 15.13 to 14.80) in patients in the first group. Similar dynamics were observed in the "Depression" subscale, where in patients of the second group the average score decreased by 20.81 % (from 10.86 to 8.60; $p < 0.05$), while in the group with standard basic therapy the changes were minimal – only 1.27 % (from 11.00 to 10.86).

Changes in temporal parameters of HRV in patients with CAD after COVID-19 under the influence of treatment are shown in Fig. 3, 4.

In patients with CAD after COVID-19 infection who received only basic therapy, moderate positive dynamics of individual HRV indicators were determined. Thus, during the daytime period, an increase in SDNNi was noted by 1.18 times ($p < 0.05$), HRVT by 1.08 times ($p < 0.05$). During the night, only the changes in the parameter rMSSD, % by 1.39 times ($p < 0.05$) were statis-

tically significant. In the group receiving combined therapy with exogenous L-arginine and phenibut, positive dynamics of most indicators of total HRV were determined: an increase in SDNNi by 1.22 times and 1.42 times ($p < 0.05$), rMSSD, % by 1.56 times and 1.66 times ($p < 0.05$), HRVT by 1.46 times and 1.40 ($p < 0.05$) in the daytime and night-time periods, respectively.

A positive effect of combined treatment with exogenous L-arginine and phenibut on spectral analysis parameters was observed, as shown in Fig. 5, 6.

In patients of group I, who received only basic therapy, a significant increase in spectral indicators was detected during the daytime: the LF component by 1.22 times ($p < 0.05$) and the LF/HF ratio by 1.23 times ($p < 0.05$). At the same time, there was a tendency to decrease in HF indicators ($p \approx 0.08$) and stress index ($p \approx 0.06$). During the analysis of spectral characteristics in the passive period, an increase in the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system was detected: the LF value increased by 1.05 times ($p < 0.05$), and the LF/HF ratio

increased by 1.13 times ($p < 0.05$). However, even with such changes, the obtained indicators did not reach the reference limits inherent in the state of adequate autonomic regulation, which indicates the preservation of heart rate variability disorders in patients receiving only basic therapy.

In patients receiving combination therapy, analysis of spectral indices of heart rate variability showed significant positive dynamics towards restoration of sympatho-parasympathetic balance. During the active period, there was a significant increase in the low-frequency component LF by 1.05 times ($p < 0.05$) against the background of a significant decrease in the high-frequency indicator of parasympathetic activity HF – by 1.13 times ($p < 0.05$). At the same time, there was an increase in the LF/HF ratio by 1.78 times ($p < 0.05$) and the very low frequency component VLF by 1.22 times ($p < 0.05$), which indicates the activation of central mechanisms of heart rate regulation. In the passive period, on the contrary, there was a decrease in sympathetic activity (LF) by 1.08 times ($p < 0.05$) with a simultaneous increase in the parasympathetic component HF by 1.13 times ($p < 0.05$) and a significant increase in the LF/HF ratio by 1.97 times ($p < 0.05$). Such dynamics indicate a tendency to normalize the regulatory effects of the autonomic nervous system. In both periods – both active and passive – a significant decrease in the stress index (SI) was observed, respectively, by 1.89 ($p < 0.05$) and 2.03 times ($p < 0.05$), while the centralization index (IC) tended to decrease in both phases of observation ($p \approx 0,07$), which further confirms the stabilization of the autonomic regulation of cardiac activity.

Therefore, in patients with coronary heart disease who had COVID-19, the use of combination therapy with the inclusion of exogenous L-arginine and phenibut contributed to a decrease in anxiety-depressive spectrum indicators, an improvement in cognitive functions according to the MoCA scale, and an optimization of the autonomic regulation of the cardiovascular system.

Discussion

We have found that in patients with CAD and Long COVID-19 syndrome, combined treatment with exogenous L-arginine and phenibut resulted in a reduction in anxiety and depression spectrum indicators, as well as an improvement in cognitive status according to the MoCA scale.

The effect of GABA-agonists on neurohumoral and psycho-emotional disorders in patients with ischemic heart disease was also confirmed in a study by Q. Liu et al. According to the results obtained by the authors, the use of β -phenyl- γ -aminobutyric acid contributed to increasing the body's adaptive capabilities, reducing the level of anxiety and depression, and decreasing the frequency of adverse cardiovascular events [13].

The positive effects of phenibut can be explained by its ability to modulate GABAergic neurotransmission, reduce neurovegetative dysfunction, and restore the balance between excitation and inhibition in the central nervous system. This, in turn, contributes to the stabilization of the psychoemotional state, the reduction of stress-induced sympathetic activation, and the improvement of autonomic control of cardiac activity. An important pharmacological feature of phenibut is its ability to penetrate the blood-brain barrier, which ensures high bioavailability of the drug

and determines the effectiveness of its action in lesions of the central nervous system, in particular those associated with the direct or indirect neurotropic effect of the SARS-CoV-2 virus [14].

According to a recent study by Thomas Prévot et al., a key role in the development of cognitive symptoms is played by changes in the γ -aminobutyric acid (GABA) system, in particular, impaired function of GABA-ergic interneurons that express somatostatin (SST+). Such neurons are involved in the transmission of excitatory signals to pyramidal cells in cortical brain circuits. It has been experimentally proven that a decrease in the activity of SST+ neurons disrupts the signal-to-noise ratio, reduces neuronal synchronization and coherence, which, in turn, leads to cognitive disorders and impaired executive functions [15].

Phenibut, as a derivative of γ -aminobutyric acid, has a multifactorial effect on the central nervous system: it normalizes GABAergic neurotransmission, increases the resistance of neurons to hypoxia, reduces the level of excessive sympathetic activation and improves the integrative activity of the brain. In addition, phenibut promotes the release of dopamine, which has a positive effect on the motivational sphere, emotional state and cognitive performance. Due to these properties, phenibut not only reduces anxiety levels and promotes the restoration of cognitive functions in patients with post-COVID neuropsychiatric disorders, but also exhibits a pronounced neuroprotective and adaptogenic effect, which increases its therapeutic value in the complex treatment of patients with ischemic heart disease after COVID-19 infection [16].

The choice of a three-month continuous course of phenibut was based on available scientific data and the positive tolerability profile in the included patients. A systematic review of clinical trials (E. Kupats et al., 2020) demonstrates that the average duration of therapeutic use of phenibut in clinical practice was up to 12 weeks, which corresponds to the 3-month regimen we chose [17]. Thus, the proposed duration of treatment is scientifically justified and corresponds to clinical data on the efficacy and tolerability of the drug with longer-term use under medical supervision.

L-arginine as part of complex therapy also plays an important role in restoring the cognitive status of patients due to its multifaceted pharmacological properties. The drug exhibits antihypoxic, membrane-stabilizing, cytoprotective and antioxidant effects, contributes to the normalization of cell energy supply processes and the maintenance of hormonal homeostasis in the body. In addition, L-arginine has a pronounced neuroprotective effect, reduces the manifestations of anxiety-depressive syndrome, improves the functional state of the limbic system and promotes increased neuroplasticity of the brain. These properties determine its potential in preventing and slowing the development of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease [18].

L-arginine is the main substrate for the synthesis of nitric oxide (NO), which is a key mediator in the regulation of cerebral blood flow, interneuronal communication and neuronal growth. Under the influence of NO, the formation of new neuronal connections is stimulated, which contributes to improving the brain's ability to learn, the formation of long-term memory and adaptation mechanisms. The results of experimental and clinical studies [18,19] indicate that normalization of cerebral blood

circulation and maintenance of neurotransmitter balance under the influence of exogenous L-arginine contribute to improving the emotional state, reducing anxiety levels, and increasing cognitive performance of patients.

In patients with coronary heart disease and with Long COVID-19 syndrome, who received combination therapy with the inclusion of exogenous L-arginine and phenibut, a pronounced positive dynamics of changes in total HRV, as well as temporal and spectral parameters, was noted in both the active and passive observation periods, which indicates a gradual restoration of sympatho-parasympathetic balance. The obtained results may be due to the modulatory effect of phenibut on slow GABAergic receptors of the cerebral cortex, hypothalamus and limbic-reticular complex. It is known that activation of these receptors contributes to the reduction of excessive sympathetic activity, normalization of inhibition processes in the central nervous system and improvement of neurovegetative regulation of cardiac activity [20].

According to the results of research by P. Hepsomali et al., the use of GABA agonists has a positive effect on autonomic regulation, which is manifested by an improvement in the integral state of HRV due to an increase in the centralization index, an increase in RR-interval indicators (rMSSD, pNN50) and total spectrum power, simultaneously with a decrease in the triangular index and the restoration of sympatho-parasympathetic balance [21].

The results of the study by O. M. E. Abdel-Salam et al. confirm the positive antiarrhythmic effect of L-arginine, which is manifested by stabilization of R-R intervals, normalization of QRS complex duration and reduction of the frequency of extrasystoles during the day. These data indicate a pronounced cardioprotective and vegetotropic effect of L-arginine, which is realized through improvement of HRV indicators and normalization of the ratio of sympathetic and parasympathetic influences [22].

Additionally, the effectiveness of exogenous L-arginine in restoring heart rate variability, reducing the frequency of arrhythmic disorders, and normalizing sympatho-parasympathetic balance has been confirmed by other modern studies [18,23].

Conclusions

1. In patients with CAD and Long COVID-19 syndrome, under the influence of combination therapy with the adding of exogenous L-arginine and phenibut, a significant decrease in the severity of anxiety and depressive disorders was observed, as well as an improvement in cognitive functions assessed by the MoCA scale, which indicates a positive neuromodulatory effect of complex treatment.

2. The combined use of L-arginine and phenibut in patients with CAD and Long COVID-19 syndrome was associated with a statistically significant increase in total heart rate variability, a decrease in autonomic imbalance, and a decrease in the stress index in both active and passive periods of daily monitoring, indicating normalization of sympatho-parasympathetic regulation of cardiac activity.

Prospects for further research. A further direction is to conduct long-term observations to assess the impact of combination therapy using exogenous L-arginine and phenibut in patients with CAD and COVID-19 on the risk of recurrent cardiovascular events.

Funding

The work was carried out within the framework of the research of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on the topic: "Clinical-pathogenetic, prognostic and therapeutic-diagnostic aspects of cardiovascular pathology with various comorbid conditions", state registration No. 0118U007138 (2018–2023).

Information about the authors:

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-6781-9406](https://orcid.org/0000-0001-6781-9406)

Manuilov S. M., MD, PhD, Assistant at the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0008-3073-4538](https://orcid.org/0009-0008-3073-4538)

Lisova O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3894-6913](https://orcid.org/0000-0002-3894-6913)

Shershnyova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9675-0425](https://orcid.org/0000-0002-9675-0425)

Hrytsai H. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-5646-8794](https://orcid.org/0000-0001-5646-8794)

Відомості про авторів:

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Мануйлов С. М., PhD, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Лісова О. О., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Шершеньова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Грицай Г. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Natalia Mykhailovska (Наталія Михайловська)
natalizgmu@gmail.com

References

- Navarese EP, Grzelakowska K, Mangini F, Kubica J, Banach M, Benn M, et al. The spoils of war and the long-term spoiling of health conditions of entire nations. *Atherosclerosis*. 2022;352:76-9. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.012](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.012)
- Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613(7942):130-7. doi: [10.1038/s41586-022-05522-2](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2)
- Valencise FE, Boschiero MN, Palamim C, Marson F. The COVID-19 impact on the scientific production on the 25 main death causes according to world region. *Pulmonology*. 2022;28(1):1-3. doi: [10.1016/j.pulmoe.2021.05.011](https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.05.011)
- GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100-32. doi: [10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2). Erratum in: *Lancet*. 2024;403(10440):1988. doi: [10.1016/S0140-6736\(24\)00824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00824-9)

5. Knapp S, Austin DS, Aita SL, Caron JE, Owen T, Borgogna NC, et al. Neurocognitive and psychiatric outcomes associated with postacute COVID-19 infection without severe medical complication: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;95(12):1207-16. doi: [10.1136/jnnp-2024-333950](https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-333950)
6. Vanderheiden A, Klein RS. Neuroinflammation and COVID-19. *Curr Opin Neurobiol*. 2022;76:102608. doi: [10.1016/j.conb.2022.102608](https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102608)
7. Sousa Rêgo LO, Alves Braga LL, Vilas-Boas GS, Oliveira Cardoso MS, Duraes AR. Cardiovascular and Neurological Complications of COVID-19: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023;12(8):2819. doi: [10.3390/jcm12082819](https://doi.org/10.3390/jcm12082819)
8. Lakhan R, Agrawal A, Sharma M. Prevalence of Depression, Anxiety, and Stress during COVID-19 Pandemic. *J Neurosci Rural Pract*. 2020;11(4):519-25. doi: [10.1055/s-0040-1716442](https://doi.org/10.1055/s-0040-1716442)
9. Mader MM, Czorlich P. The role of L-arginine metabolism in neurocritical care patients. *Neural Regen Res*. 2022;17(7):1446-53. doi: [10.4103/1673-5374.327331](https://doi.org/10.4103/1673-5374.327331)
10. Penzak SR, Bulloch M. Phenibut: Review and Pharmacologic Approaches to Treating Withdrawal. *J Clin Pharmacol*. 2024;64(6):652-71. doi: [10.1002/jcph.2414](https://doi.org/10.1002/jcph.2414)
11. Manuilov SM, Mikhailovska NS. [Characteristics of neurovegetative disorders in ischemic heart disease patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19)]. *Zaporozhye medical journal*. 2024;26(2):106-13. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2024.2.297015](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.297015)
12. Manuilov SM, Mykhailovska NS. [Structural and functional changes of the heart in patients with coronary heart disease who have had coronavirus disease COVID-19]. *Modern medical technology*. 2024;16(2):86-92. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2024.2.301678](https://doi.org/10.14739/mmt.2024.2.301678)
13. Liu Q, Li Y, Shi Y, Tan J, Yan W, Zhang J, et al. The protective effect of gamma aminobutyric acid B receptor activation on sympathetic nerve remodeling via the regulation of M2 macrophage polarization after myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(2):125-35. English, Portuguese. doi: [10.1016/j.repc.2021.10.011](https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.10.011)
14. Kyrychenko O, Grebeniuk D, Ksenchyn O, Hnatyuk Y, Sobko V, Stoika V. Preclinical and clinical safety of phenibut: a literature review. *Perspectives and Innovations of Science*. 2024;(4). Ukrainian. doi: [10.52058/2786-4952-2024-4\(38\)-1271-1285](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1271-1285)
15. Prévot T, Sibille E. Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):151-67. doi: [10.1038/s41380-020-0727-3](https://doi.org/10.1038/s41380-020-0727-3)
16. Khaustova OO, Avramenko OM. Stres ta tryvoha: psykosomatychnyi pidkhid do terapii [Stress and anxiety: a psychosomatic approach to therapy]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2023;(5):3-6. Ukrainian. doi: [10.32471/umj.1680-3051.157.248382](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.157.248382)
17. Kupats E, Vrublevska J, Zvejniece B, Vavers E, Stelfa G, Zvejniece L, et al. Safety and Tolerability of the Anxiolytic and Nootropic Drug Phenibut: A Systematic Review of Clinical Trials and Case Reports. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(5):201-8. doi: [10.1055/a-1151-5017](https://doi.org/10.1055/a-1151-5017)
18. Mone P, Pansini A, Jankauskas SS, Varzideh F, Kansakar U, Lombardi A, et al. L-Arginine Improves Cognitive Impairment in Hypertensive Frail Older Adults. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:868521. doi: [10.3389/fcvm.2022.868521](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.868521)
19. Salmani M, Alipoor E, Navid H, Farahbakhsh P, Yaseri M, Imani H. Effect of L-arginine on cardiac reverse remodeling and quality of life in patients with heart failure. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3037-44. doi: [10.1016/j.clnu.2021.01.044](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.044)
20. Bangsumruaj J, Kijtaomrat A, Kalandakanond-Thongsong S. Effects of chronic mild stress on GABAergic system in the paraventricular nucleus of hypothalamus associated with cardiac autonomic activity. *Behav Brain Res*. 2022;432:113985. doi: [10.1016/j.bbr.2022.113985](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113985)
21. Hepsomali P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2020;14:923. doi: [10.3389/fnins.2020.00923](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00923)
22. Abdel-Salam O, Baset M, Omara EA, Sleem AA. Protection by L-arginine against epinephrine-induced arrhythmia and cardiotoxicity. *Innov Discov*. 2024;1(2):12. doi: [10.53964/id.2024012](https://doi.org/10.53964/id.2024012)
23. Porto AA, Gonzaga LA, Gomes RL, Candeloro BM, Raimundo RD, Vanderlei L, et al. Acute effects of L-arginine intake on heart rate variability after a submaximal exercise test in healthy men: randomized clinical trial. *Nitric Oxide*. 2025;157:68-73. doi: [10.1016/j.niox.2025.05.003](https://doi.org/10.1016/j.niox.2025.05.003)

Identification of microRNA signatures in thyroid cancer

A. Ya. Pasko^{id} A,B,C,D, V. D. Skrypko^{id} C,E,F

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

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

Keywords:

рак щитоподібної залози, папілярна карцинома, фолікулярна карцинома, мікроРНК, біомаркери.

Ключові слова:

thyroid cancer, papillary carcinoma, follicular carcinoma, microRNA, biomarkers.

Надійшла до редакції /
Received: 22.01.2026

Після доопрацювання /
Revised: 12.03.2026

Схвалено до друку /
Accepted: 20.03.2026

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Aim: to identify differentially expressed microRNAs (miRNAs) in papillary and follicular thyroid cancer (TC) and to evaluate their potential as diagnostic and prognostic biomarkers.

Materials and methods. Three GEO datasets were analyzed: GSE104006 (20 samples of papillary TC and 6 normal tissues), GSE191117 (50 samples of papillary TC and 50 normal samples), and GSE62054 (17 samples of follicular carcinoma and 8 benign tumors). Differentially expressed miRNAs were identified with $|\log_2FC| > 1$ and $p < 0.05$ with subsequent FDR correction DIANA miRPath v. 3 was used to assess signaling pathways, miRNet v. 2.0 to identify target genes, and ShinyGO v. 0.82 for functional annotation. Prognostic significance was evaluated using ENCORI database.

Results. Six miRNAs were selected: *hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-222-3p*, and *hsa-miR-484*. They potentially regulate over 2,000 target genes, including *RET*, *CCND1*, *TP53*, *HIF1A*, *IL6*, and *IL1B*, which are associated with the development and progression of malignant tumors. GEO analysis revealed their involvement in the regulation of metabolism, biosynthesis, protein modification, as well as in the binding functions of transcription factors, DNA, and RNA. Nineteen KEGG signaling pathways were identified, 13 of which are closely associated with carcinogenesis. Prognostic analysis indicated that low expression of *hsa-miR-146b-5p* and *hsa-miR-221-5p* correlate with significantly poorer overall survival in TC patients.

Conclusions. The proposed panel of six miRNAs may have significant potential for the differential diagnosis of papillary and follicular thyroid cancer, risk stratification, and prognosis; *hsa-miR-146b-5p* and *hsa-miR-221-5p* demonstrated the greatest prognostic value. Further experimental studies are needed for the clinical validation of these biomarkers.

Modern medical technology. 2026;18(2):105-111

Ідентифікація сигнатур мікроРНК при раку щитоподібної залози

А. Я. Пасько, В. Д. Скрипко

Мета роботи – визначити диференційно експресовані мікроРНК (міРНК) при папілярному та фолікулярному раку щитоподібної залози (РЩЗ) та оцінити їх потенціал як діагностичних і прогностичних біомаркерів.

Матеріали і методи. Для аналізу використано три бази даних GEO: GSE104006 (20 зразків папілярного РЩЗ і 6 нормальних тканин), GSE191117 (50 зразків папілярного РЩЗ і 50 нормальних тканин), GSE62054 (17 зразків фолікулярного раку та 8 доброякісних новоутворень). Диференційно експресовані міРНК визначали за критеріями $|\log_2FC| > 1$, $p < 0,05$, із подальшою корекцією FDR. Для оцінювання сигнальних шляхів використано DIANA miRPath v. 3, для виявлення генів-мішеней – miRNet v. 2.0, для функціонального аналізу – ShinyGO v. 0.82. Прогностичну значущість перевіряли за допомогою бази ENCORI.

Результати. Встановлено панель із шести ключових міРНК: *hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-222-3p*, *hsa-miR-484*. Вони потенційно регулюють понад 2000 генів, серед них – *RET*, *CCND1*, *TP53*, *HIF1A*, *IL6* та *IL1B*, що асоційовані з розвитком і прогресуванням злоякісних пухлин. Аналіз GEO дав змогу визначити їхню участь у регуляції метаболізму, біосинтезу, модифікацій білків, а також у функціях зв'язування транскрипційних факторів, ДНК і РНК. Ідентифіковано 19 сигнальних шляхів, із них 13 тісно пов'язані з канцерогенезом. Прогностичний аналіз показав, що низькі рівні експресії *hsa-miR-146b-5p* та *hsa-miR-221-5p* корелюють із гіршою загальною виживаністю.

Висновки. Запропоновано панель із шести міРНК, що може мати високий потенціал для диференційної діагностики папілярного й фолікулярного РЩЗ, стратифікації ризику та прогнозування перебігу захворювання. Найбільше прогностичне значення мали *hsa-miR-146b-5p* і *hsa-miR-221-5p*. Доцільно продовжити експериментальні дослідження для клінічної валідації цих біомаркерів.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 105-111

© The Author(s) 2026
This is an open access article
under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

Thyroid cancer (TC) is the most common malignant neoplasm of the endocrine system, accounting for more than 90 % of all malignancies of this localization [1]. Over the past few decades, there has been a steady global increase in TC incidence, which can be attributed to both improvements in diagnostic methods (particularly ultrasound examination and fine-needle aspiration biopsy) and a real rise in tumor detection rates associated with environmental factors and lifestyle changes. Within the overall structure of cancer morbidity, TC occupies a leading position among women of young and middle age [2].

Histologically, TC comprises several subtypes that differ in clinical course, prognosis, and therapeutic responsiveness. The most frequent form is papillary thyroid carcinoma, representing 75–85 % of all cases, which is characterized by a relatively favorable prognosis and high sensitivity to radioactive iodine therapy. Follicular carcinoma accounts for 10–15 % of cases and is distinguished by a high risk of hematogenous metastasis, contributing to a less favorable disease course. Medullary carcinoma, arising from parafollicular C-cells, is a less common condition (approximately 5 % of cases) and is frequently associated with *RET* gene mutations, including those found in hereditary multiple endocrine neoplasia syndromes. The most aggressive form is anaplastic thyroid carcinoma, diagnosed in less than 2 % of cases, which is marked by rapid invasive growth and an extremely poor prognosis [3].

Clinically, early-stage TC is often asymptomatic and typically detected only through ultrasound screening [4]. Diagnostic workup includes a comprehensive approach, including ultrasound with elastography, scintigraphy, and cytological examination of material obtained via fine-needle aspiration biopsy.

In recent years, increasing attention has been focused on molecular markers that may improve the accuracy of diagnosis, prognosis, and therapy personalization in TC. One of the most promising research areas is the study of microRNAs (miRNAs) – small non-coding RNAs that regulate gene expression at the post-transcriptional level [5]. Dysregulation of miRNAs in tumor cells and at the systemic level has been linked to the activation of oncogenic pathways, inhibition of tumor suppressor genes, and remodeling of the tumor microenvironment. Expression profiling may thus enhance differential diagnosis, as well as prediction of disease progression and treatment response [6].

Taken together, TC represents a heterogeneous group of neoplasms with diverse clinical behavior and outcomes. Despite generally high survival rates, the timely differential diagnosis, identification of aggressive forms, and development of novel therapeutic strategies remain pressing issues [7]. Research into miRNAs opens new perspectives for the development of biomarker panels that may serve not only as diagnostic and risk stratification tools but also as potential therapeutic targets [8].

Aim

The aim of this study was to identify differentially expressed microRNAs in papillary and follicular thyroid cancer and evaluate their potential as diagnostic and prognostic biomarkers.

Material and methods

The study was based on datasets obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) of the [National Center for Biotechnology Information](#), which provides information on microRNA expression in normal, benign, and malignant thyroid tissues. Specifically, dataset [GSE104006](#) was used, comprising microRNA expression profiles from non-transformed thyroid tissue (n = 6) and papillary thyroid carcinoma (PTC) tissue (n = 20). Dataset [GSE191117](#) provided information on microRNA expression in 50 normal thyroid tissue samples and 50 PTC samples. Additionally, dataset [GSE62054](#) was employed to evaluate microRNA expression in benign thyroid neoplasms (n = 8) and follicular thyroid carcinoma (FTC) tissue (n = 17).

MicroRNA expression profiles from the selected datasets were analyzed using the online tool [GEO2R](#). For datasets GSE104006 and GSE191117, microRNAs with $|\log_2$ fold change (FC)| >1 and p-value <0.05 were considered differentially expressed between PTC and normal thyroid tissue. For dataset GSE62054, differentially expressed microRNAs between FTC and benign thyroid tissue were identified using $|\log_2$ fold change (FC)| >0 as the threshold. To reduce the risk of false-positive results, adjusted p-values (adj.p) were calculated using the Benjamini & Hochberg false discovery rate (FDR) method. Differences were considered statistically significant at adj.p < 0.05. The results obtained were visualized as volcano plots.

Pathway enrichment analysis of the identified microRNAs was performed using [DIANA miRPath v. 3.0](#) with the following parameters: KEGG pathway database, Fisher's exact test, TarBase v. 7.0 as the reference, significance threshold p < 0.05, and FDR correction for multiple testing. Hierarchical clustering and heatmap visualization of microRNAs and KEGG signaling pathways were generated using DIANA Tools miRPath v. 3.

Target gene identification of the selected microRNAs was carried out using miRNet v. 2.0, based on the [TarBase v7.0 database](#), which contains experimentally validated microRNA-target interactions across 18 species, including *Homo sapiens*.

Pathway analysis of the identified target genes was performed using [ShinyGO v. 0.82](#). Gene Ontology (GO) analysis included three categories: molecular functions, biological processes, and cellular components. A significance threshold of p < 0.05 was applied. The classification results by biological processes and molecular functions were visualized as dot plots.

Finally, survival analysis based on the expression levels of the identified microRNA panel was performed using [ENCORI](#). Along with gene expression data from 32 cancer types, ENCORI enables pan-cancer analysis of RNA–RNA and RNA–RBP interactions and provides integrated platforms for survival and differential expression analysis of microRNAs, lncRNAs, pseudogenes, and mRNAs.

Results

Analysis of the GSE104006 dataset identified five differentially expressed microRNAs (DEMs) in malignant papillary thyroid carcinoma (PTC) tissue compared with non-transformed thyroid tissue: *hsa-miR-100-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-7-5p*, and *hsa-miR-15a-5p*. Examination of

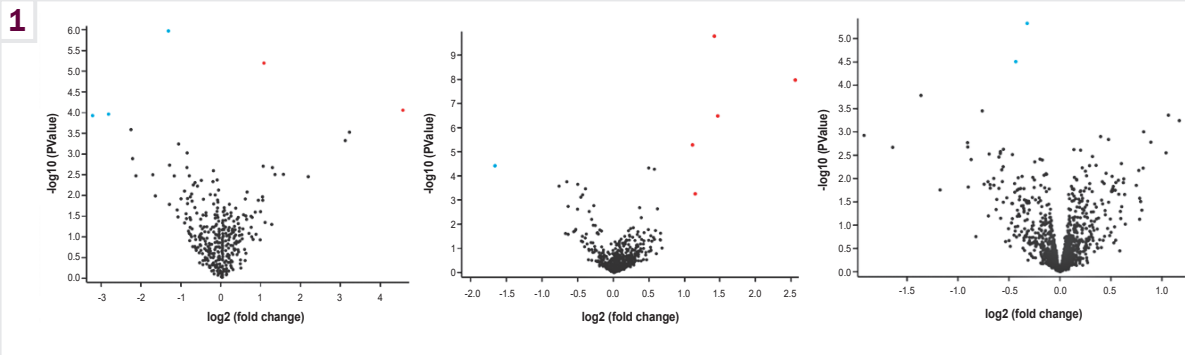


Fig. 1. Expression profile of tumor-associated miRNAs in patients with thyroid cancer (TC). Volcano plots representing DEMs identified in datasets GSE104006 (A), GSE191117 (B), and GSE62054 (C). Volcano plots display both p-values and fold changes in miRNA expression. Blue and red dots represent miRNAs with lower and higher expression levels, respectively, relative to the comparison group.

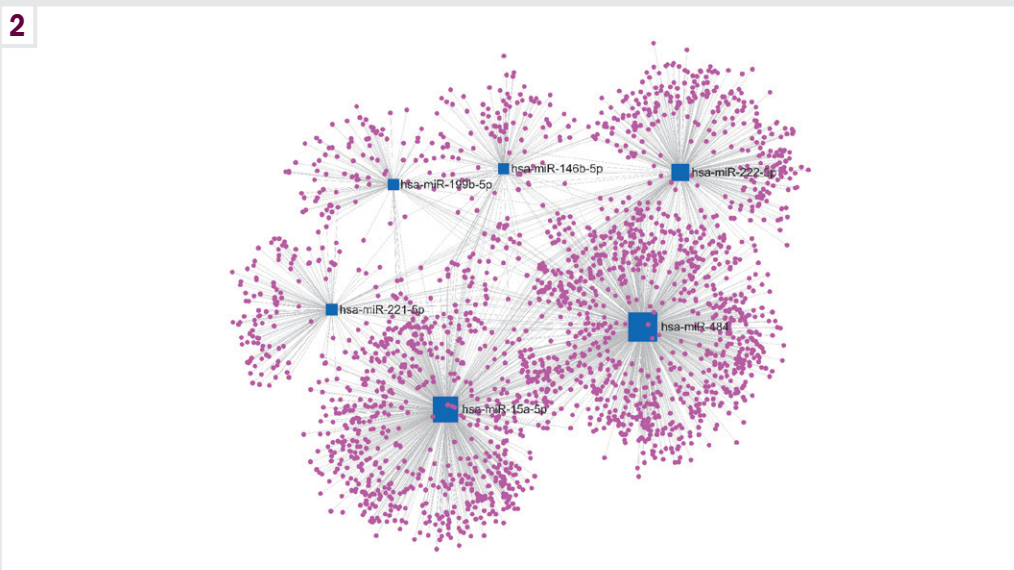


Fig. 2. Schematic representation of the regulatory network of the studied miRNAs. Squares indicate miRNAs, while circles represent their target genes.

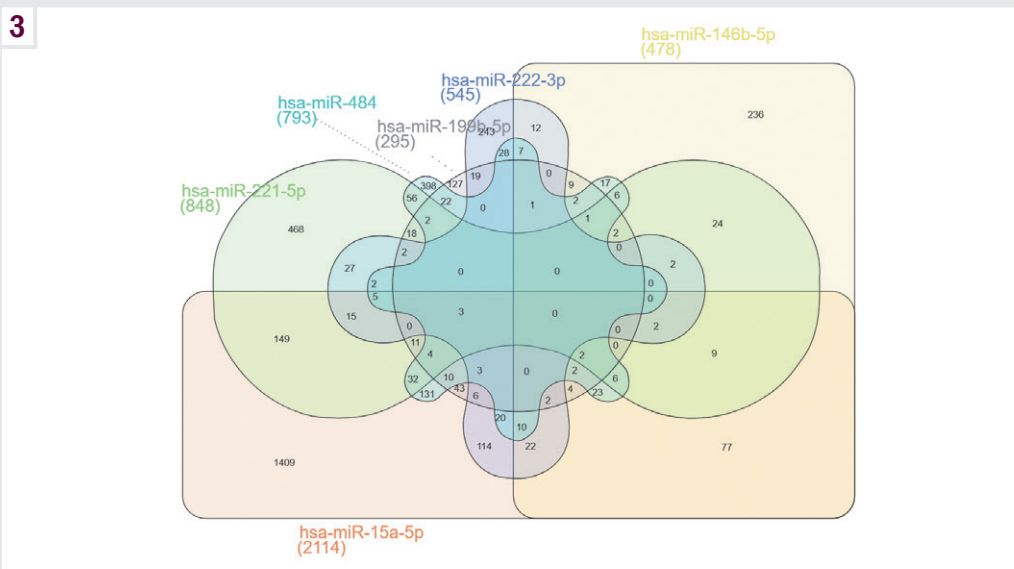


Fig. 3. Venn diagram illustrating the overlap of target gene sets regulated by the studied miRNAs.

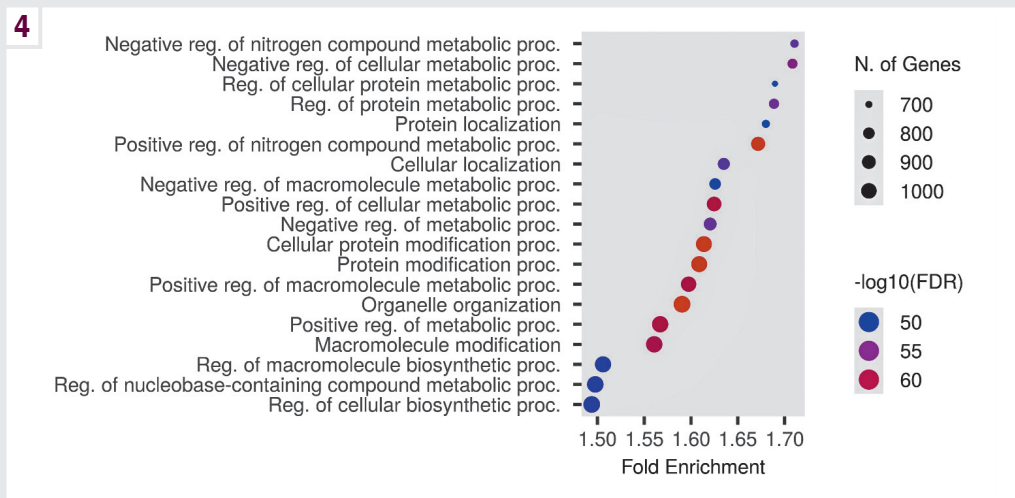


Fig. 4. Biological processes involving protein products of target genes regulated by *hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-222-3p*, and *hsa-miR-484*.

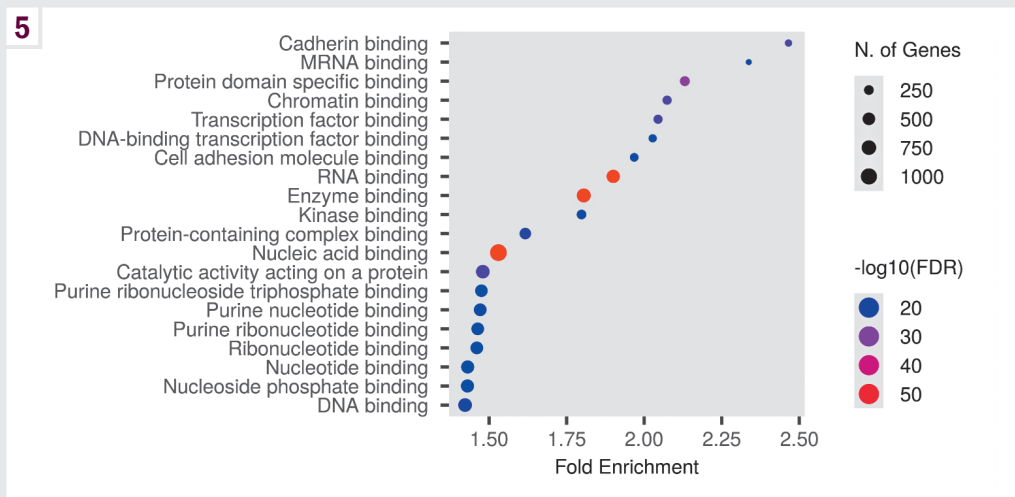


Fig. 5. Molecular functions of proteins encoded by target genes regulated by *hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-222-3p*, and *hsa-miR-484*.

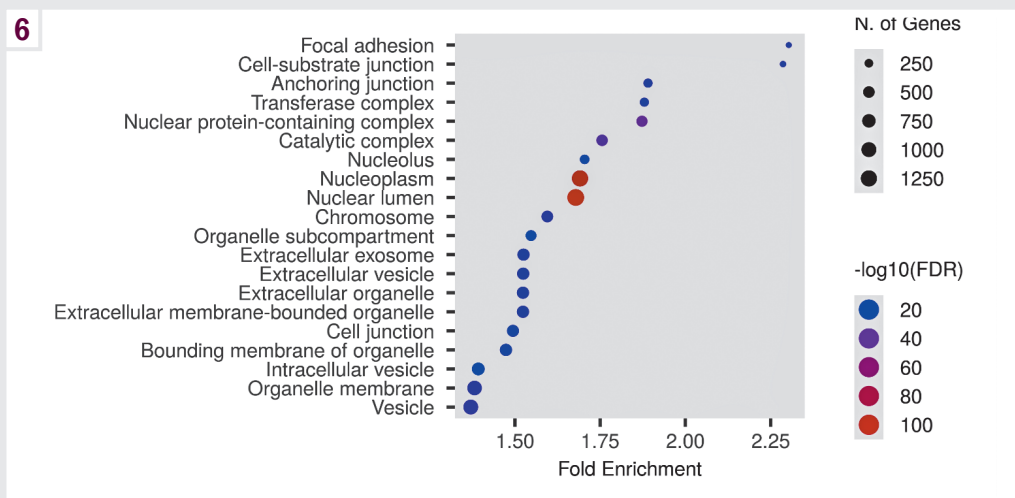


Fig. 6. Localization of protein products of target genes of *hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-222-3p*, and *hsa-miR-484* within cellular components.

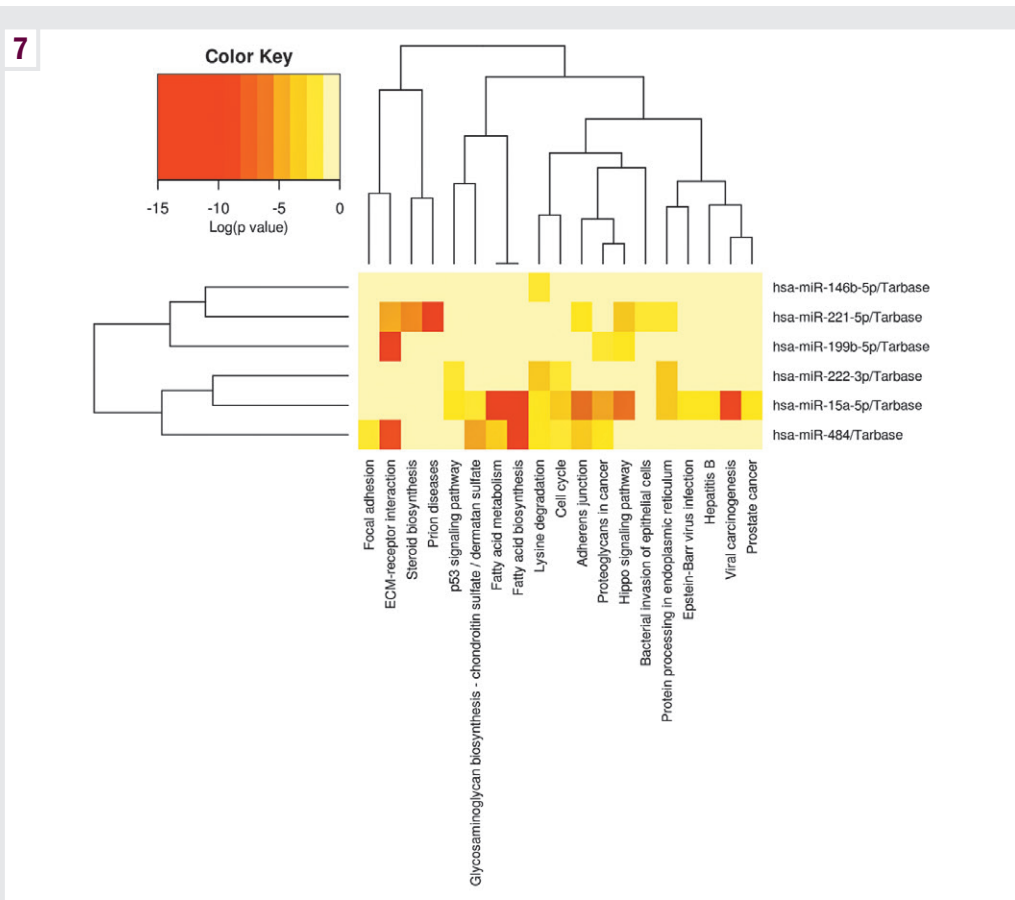


Fig. 7. Hierarchical clustering and heatmap of miRNA / KEGG signalling pathways regulated by the studied miRNAs.

the GSE191117 dataset, which contains microRNA expression profiles in PTC tissue, revealed six dysregulated microRNAs associated with the development of this malignancy: *hsa-miR-222-3p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-221-3p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-15a-5p*, and *hsa-miR-7-5p*.

In the GSE62054 dataset, two microRNAs were identified as dysregulated in follicular thyroid carcinoma (FTC): *hsa-miR-607* and *hsa-miR-484*. Notably, no microRNA was consistently dysregulated across all three analyzed datasets. However, altered expression of three miRNAs (*hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-7-5p*, and *hsa-miR-15a-5p*) was observed in both GSE104006 and GSE191117 (Fig. 1).

Based on these findings and supporting evidence from the literature, we selected a panel of six miRNAs for further analysis: *hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-222-3p*, and *hsa-miR-484*.

According to TarBase v. 7.0, *hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-222-3p*, and *hsa-miR-484* may regulate the expression of 2,170 genes. Analysis of these target genes using DisGeNET v. 7.0 and the Hypergeometric test identified seven genes (*CCND1*, *RET*, *TP53*, *HIF1A*, *BRD4*, *IL6*, and *IL1B*) whose dysregulation is associated with the onset and progression of thyroid malignancies ($p = 0.0015$). In addition, five genes (*CCND1*, *CDKN1A*, *OCRL*, *RET*, and *CDKN1B*) regulated by the selected miRNAs were

found to be linked to the development of benign thyroid neoplasms ($p = 0.0000677$) (Fig. 2).

A detailed analysis of target genes revealed that *hsa-miR-15a-5p* regulates 2,114 genes, *hsa-miR-146b-5p* – 478 genes, *hsa-miR-199b-5p* – 295 genes, *hsa-miR-221-5p* – 848 genes, *hsa-miR-222-3p* – 545 genes, and *hsa-miR-484* – 793 genes (Fig. 3).

To determine the functional significance of the analyzed miRNAs, a GO analysis of their target genes was performed based on the information from TarBase v. 7.0, using the online tool ShinyGO v. 0.82. In particular, three main ontological categories were analyzed: “biological processes”, “cellular components”, and “molecular functions”, which are presented in the form of chord diagrams.

It was established that among the biological processes involving the target genes of the studied miRNAs, the most prevalent are the regulation of metabolic processes, protein modifications, and biosynthesis (Fig. 4).

It was found that the protein products of the genes regulated by the studied miRNAs are involved in such molecular functions as cadherin binding, mRNA binding, chromatin binding, transcription factor binding, enzyme binding, DNA binding, RNA binding, and others (Fig. 5).

It was determined that the protein products of genes regulated by the identified miRNAs are most frequently localized in organelle membranes, intracellular vesicles, and extracellular vesicles (Fig. 6).

At the next stage, signaling pathway analysis regulated by the identified panel of six miRNAs was performed using DIANA Tools miRPath v. 3 (accessed May 20, 2025) and the TarBase v. 7.0 database. The results are presented as hierarchical clusters and a heatmap of miRNA/KEGG signaling pathways, reflecting the most relevant pathways regulated by these miRNAs. As shown in Fig. 7, this miRNA group is associated with a total of 19 signaling pathways, with strong associations observed for 13 pathways.

To assess the prognostic significance of the identified miRNA panel, bioinformatic analysis of the association between their expression levels and survival outcomes in patients with thyroid cancer was performed using the ENCORI database. Patients with low expression levels of *hsa-miR-146b-5p* and *hsa-miR-221-5p* in thyroid carcinoma tissue exhibited significantly lower survival compared to patients whose tumor tissue showed higher levels of these miRNAs. No significant differences in overall survival were observed according to the expression levels of *hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-222-3p*, or *hsa-miR-484* in thyroid cancer tissue.

Discussion

The present study provides a comprehensive bioinformatic characterization of miRNA deregulation in papillary and follicular thyroid cancer, integrating data from multiple independent GEO datasets. By combining differential expression analysis, target gene prediction, functional annotation, pathway enrichment, and survival analysis, we identified a six-miRNA panel that appears to play a central role in thyroid carcinogenesis and tumor progression.

Although no single miRNA was consistently dysregulated across all analyzed datasets, the recurrent involvement of *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-15a-5p*, and *hsa-miR-7-5p* in papillary thyroid carcinoma datasets highlights the biological heterogeneity of thyroid tumors and reflects differences in histological subtype, sample composition, and experimental platforms. Such variability has been widely reported in transcriptomic studies and underscores the importance of integrative approaches that rely not only on overlap, but also on functional relevance and literature support.

The selected panel of six miRNAs (*hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-222-3p*, and *hsa-miR-484*) was shown to potentially regulate more than 2,000 target genes, many of which are key drivers of thyroid tumorigenesis. Notably, the identification of *RET*, *CCND1*, *TP53*, *HIF1A*, *IL6*, and *IL1B* among the target genes supports the biological plausibility of the findings, as these genes are critically involved in cell cycle regulation, hypoxia response, inflammation, and oncogenic signaling pathways known to be altered in thyroid cancer.

Functional enrichment analysis further demonstrated that the target genes of the identified miRNAs are predominantly involved in metabolic regulation, biosynthetic processes, and protein modification. These findings are consistent with the concept that metabolic reprogramming and altered protein turnover are hallmarks of cancer progression. Moreover, the enrichment of molecular functions related to transcription factor binding,

chromatin binding, and RNA binding suggests that the studied miRNAs exert broad regulatory control over gene expression networks rather than acting through isolated signaling cascades.

Pathway analysis revealed that the six-miRNA panel is associated with 19 KEGG signaling pathways, 13 of which are directly linked to oncogenic processes. This extensive pathway involvement indicates that these miRNAs may function as key network regulators, coordinating multiple cancer-related pathways simultaneously. Such multi-pathway regulation is particularly relevant for thyroid cancer, which is characterized by complex molecular alterations rather than a single dominant driver in many cases.

Of special interest is the prognostic significance of *hsa-miR-146b-5p* and *hsa-miR-221-5p*. Survival analysis demonstrated that low expression levels of these miRNAs are associated with significantly poorer overall survival in thyroid cancer patients. These results align with previous reports describing the role of miR-146b and miR-221 family members in tumor invasiveness, metastatic potential, and modulation of inflammatory and MAPK-related signaling pathways. Moreover, literature data indicate that these microRNAs are involved in the development, increased invasiveness, and metastasis of thyroid cancer cells [8, 9, 10, 11, 12]. The observed association with patient survival suggests that these miRNAs may serve not only as diagnostic markers but also as clinically relevant prognostic indicators.

Despite the strengths of this study, several limitations should be acknowledged. First, the analysis is based on retrospective public datasets, which may introduce bias related to sample selection and technical variability. Second, the predicted miRNA–target interactions, although experimentally validated in databases, were not confirmed in thyroid cancer – specific experimental models. Therefore, further *in vitro* and *in vivo* studies using clinical samples are required to validate the functional roles of these miRNAs and to assess their utility in clinical practice.

In summary, this study expands current knowledge on miRNA-mediated regulatory networks in thyroid cancer and highlights a panel of six miRNAs with potential diagnostic and prognostic relevance. The findings provide a solid foundation for future experimental validation and support the development of miRNA-based strategies for improved risk stratification and personalized management of thyroid cancer patients.

Conclusions

1. A six-miRNA panel (*hsa-miR-15a-5p*, *hsa-miR-146b-5p*, *hsa-miR-199b-5p*, *hsa-miR-221-5p*, *hsa-miR-222-3p*, and *hsa-miR-484*) was identified as a potentially important regulatory component in thyroid cancer, reflecting the molecular heterogeneity of the disease.
2. GO functional analysis indicated that the target genes of the studied microRNAs are involved in the coordinated regulation of multiple cancer-related pathways, supporting their role as network-level modulators rather than a single dominant driver in thyroid carcinogenesis/tumor-related processes.
3. Among the identified miRNAs, *hsa-miR-146b-5p* and *hsa-miR-221-5p* demonstrate potential prognostic relevance as their expression levels are associated with overall survival and may serve as biomarkers for patient stratification.

Prospects for further research: Further experimental and clinical studies are required to validate the functional roles, target interactions, and clinical applicability of the identified microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in thyroid cancer.

Funding

This work was conducted under a scientific and technical cooperation agreement with LLC "Clinic of Personalized Diagnostic and Therapeutic Design "Onkoternostyka", Kyiv, Ukraine.

Information about the authors:

Pasko A. Ya., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6688-7666](https://orcid.org/0000-0002-6688-7666)

Skrypko V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Postgraduate Surgery and Urology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1555-2030](https://orcid.org/0000-0002-1555-2030)

Відомості про авторів:

Пасько А. Я., канд. мед. наук, доцент каф. хірургічних хвороб, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Скрипко В. Д., д-р мед. наук, професор каф. хірургії післядипломної освіти та урології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.



Андрій Пасько (Andrii Pasko)
apasko@ifnmu.edu.ua

References

1. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of thyroid cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31(7):1284-97. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-21-1440](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1440)
2. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Who.int. [cited 2026 Jan 14]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/factsheets/cancers/32-thyroid>
3. Asa SL. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):1-22. doi: [10.1016/j.ecl.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.001)
4. Forma A, Klodnicka K, Pająk W, Flieger J, Teresińska B, Januszewski J, et al. Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2025;26(11):5173. doi: [10.3390/ijms26115173](https://doi.org/10.3390/ijms26115173)
5. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:402. doi: [10.3389/fendo.2018.00402](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402)
6. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:102. doi: [10.3389/fendo.2020.00102](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00102)
7. Silaghi H, Pop LA, Georgescu CE, Muntean D, Crișan D, Silaghi P, et al. MicroRNA Expression Profiling-Potential Molecular Discrimination of Papillary Thyroid Carcinoma Subtypes. *Biomedicines.* 2024;12(1):136. doi: [10.3390/biomedicines12010136](https://doi.org/10.3390/biomedicines12010136)
8. Pasko AY, Skrypko VD. [MicroRNAs as prognostic markers of thyroid carcinoma]. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2025;2(90):48-52. Ukrainian. doi: [10.30978/CEES-2025-2-48](https://doi.org/10.30978/CEES-2025-2-48)
9. Cao S, Yin Y, Hu H, Hong S, He W, Lv W, et al. CircGLIS3 inhibits thyroid cancer invasion and metastasis through miR-146b-3p/AIF1L axis. *Cell Oncol (Dordr).* 2023;46(6):1777-89. doi: [10.1007/s13402-023-00845-2](https://doi.org/10.1007/s13402-023-00845-2)
10. Jia M, Shi Y, Li Z, Lu X, Wang J. MicroRNA-146b-5p as an oncomiR promotes papillary thyroid carcinoma development by targeting CCDC6. *Cancer Lett.* 2019;443:145-56. doi: [10.1016/j.canlet.2018.11.026](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.11.026)
11. Silaghi CA, Lozovanu V, Silaghi H, Georgescu RD, Pop C, Dobrea A, et al. The Prognostic Value of MicroRNAs in Thyroid Cancers-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2608. doi: [10.3390/cancers12092608](https://doi.org/10.3390/cancers12092608)
12. Papaioannou M, Chorti AG, Chatzikiyriakidou A, Giannoulis K, Bakkar S, Papavramidis TS. MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer: What Is New in Diagnosis and Treatment. *Front Oncol.* 2022;11:755097. doi: [10.3389/fonc.2021.755097](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.755097)

Problematic issues in the isolation of adipose-derived mesenchymal stromal cells: new methodological aspects (pilot research)

S. O. Maslennikov¹, M. I. Isachenko², M. V. Danukalo³, M. L. Golovakha⁴,
O. V. Hancheva⁵, Yu. M. Kolesnyk⁶

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Keywords:

mesenchymal stromal cells, lipoaspirate, isolation, identification, cultivation, protocol.

Ключові слова:

мезенхімальні стромальні клітини, ліпоаспірат, виділення клітин, ідентифікація, культивування, протокол.

Надійшла до редакції /
Received: 12.12.2025

Після доопрацювання /
Revised: 30.04.2026

Схвалено до друку /
Accepted: 04.05.2026

Конфлікт інтересів:
Відсутній.

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

Isolation of mesenchymal stromal cells (MSCs) from adipose tissue is a relevant topic in regenerative medicine and cell therapy. MSCs have significant potential for treating various diseases due to their ability to differentiate, self-renew, and secrete biologically active molecules. However, the isolation process faces challenges like variations in tissue collection methods, quality, sample transportation, laboratory sterility, and incubation stability. Insufficient coverage of these issues in scientific publications complicates their resolution, particularly under the conditions in Ukraine.

The aim is to identify and discuss the key problems associated with the isolation of adipose-derived mesenchymal stromal cells, as well as the experimental search for potential solutions to overcome these obstacles for the optimization of the isolation methodology.

Materials and methods. A literature review was conducted using PubMed and Google Scholar, selecting key publications on isolation methods, MSCs characteristics, and good manufacturing practice (GMP) principles. Inclusion criteria: full-text articles on adipose MSCs isolation, comparison of enzymatic methods of isolation, GMP standardization, and cell characteristics. Following this, a pilot study was conducted using lipoaspirate and fragments of subcutaneous adipose tissue (SAT) with the patients' consent. Processing in Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University's GMP-compliant lab: mechanical grinding (for SAT), DPBS washing with antibiotics, enzymatic digestion (collagenase or trypsin) at 37 °C, 600 g centrifugation, filtration, DMEM / FBS cultivation. Viability was assessed in Goryaev chamber with trypan blue; passaging at 60–70 % confluency.

Results. Abdominal lipoaspirate yielded larger MSCs volumes with higher proliferation than thigh or excised SAT. Collagenase is considered the "gold standard" in terms of efficiency, but trypsin has been shown to be a cost-effective alternative with similar viability, adhesion, and differentiation (chondro-, osteo-, adipogenic). Cultivation with medium changes supported growth; passaging prevented senescence.

Conclusions. Optimization of the methodology for isolating mesenchymal stromal cells of adipogenic origin under GMP-compliant conditions can be achieved by using lipoaspirate from the abdominal area, using trypsinization as an effective and cost-effective alternative to collagenase for enzymatic isolation, and strictly adhering to cultivation, passage, and quality control protocols.

Modern medical technology. 2026;18(2):112-121

Проблемні питання виділення мезенхімальних стромальних клітин жирового походження: нові методологічні аспекти (пілотне дослідження)

С. О. Масленніков, М. І. Ісаченко, М. В. Данукало, М. Л. Головаха, О. В. Ганчева, Ю. М. Колесник

Виділення мезенхімальних стромальних клітин (МСК) із жирової тканини є актуальною темою в регенеративній медицині та клітинній терапії. МСК мають значний потенціал для лікування різних захворювань завдяки здатності до диференціації, самооновлення та секреції біологічно активних молекул. Однак процес виділення супроводжується численними викликами, такими як варіації в методах збору тканини, її якості, транспортуванні зразків, стерильності лабораторії та стабільності умов інкубації. Недостатнє висвітлення цих проблем у наукових публікаціях ускладнює їх вирішення, особливо в умовах України.

Мета роботи – виявлення та обговорення ключових проблем, пов'язаних із виділенням мезенхімальних стромальних клітин із жирової тканини, а також експериментальний пошук потенційних рішень для подолання цих перешкод для оптимізації методології виділення.

Матеріали і методи. Здійснили комплексний огляд наукової літератури, що індексується в базах PubMed і Google Scholar. Обирали ключові публікації щодо методів виділення, характеристик МСК і принципів належної виробничої практики (GMP). До аналізу залучали повнотекстові статті щодо виділення МСК із жирової тканини, порівняння ензиматичних методів, стандартизації протоколів (GMP) і характеристики клітин. Після цього здійснили пілотне дослідження з використанням ліпоаспірату та фрагментів підшкірної

жирової тканини за згодою пацієнтів. Обробка, яку здійснили в лабораторії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, що відповідає вимогам GMP: механічне подрібнення, промивання в DPBS з антибіотиками, ензиматична дигестія (колагеназа або трипсин) при 37 °C, центрифугування (600 g), фільтрація, культивування в DMEM із FBS. Життєздатність оцінювали в камері Горяєва з трипановим синім; пасажування при 60–70 % конфлюентності.

Результати. Ліпоаспірат з абдомінальних ділянок давав більший об'єм МСК із вищою проліферацією, ніж зі стегон чи ексцизованих фрагментів. Колагеназа – «золотий стандарт» за ефективністю, але трипсин визначено як економічну альтернативу з подібною життєздатністю, адгезією та диференціацією (хондро-, остео-, адипогенна). Культивування з заміною середовища забезпечувало ріст, а пасажування запобігало сенесценції.

Висновки. Оптимізація методології виділення мезенхімальних стромальних клітин адипогенного походження в умовах, що відповідають вимогам GMP, може бути досягнута шляхом використання ліпоаспірату з черевної порожнини, застосування трипсинізації як ефективної та економічно вигідної альтернативи колагеназі для ферментативного виділення, а також чіткого дотримання протоколів культивування, пасажування та контролю якості.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 112-121

The isolation of mesenchymal stromal cells (MSCs) has become a relevant topic in the field of regenerative medicine and cell therapy. MSCs possess significant potential for the treatment of various diseases due to their ability to differentiate, self-renew, and secrete biologically active molecules [1].

MSCs are defined by their ability to self-renewal and differentiation into various cell lineages [2]. In this regard, MSCs have attracted significant attention due to their ability to differentiate into various cell types, including osteoblasts, chondrocytes, myocytes, and adipocytes [3]. These cells can be isolated from various tissues, such as bone marrow, adipose tissue, synovial membrane, and perinatal tissues, each of which demonstrates unique regenerative properties [4]. To date, abdominal fat is considered a reliable source of MSCs due to the technical and methodological ease of identifying them, high cell concentration and homogeneity, as well as high differentiation potential and secretory activity [5]. However, the process of their isolation is accompanied by numerous challenges that may affect the quantity, quality, and subsequent viability of the obtained cells.

The main problems encountered by researchers include variations in methods of adipose tissue collection, its quality and quantity, as well as external influences on cell culture (sample transportation, laboratory sterility, stability of incubation conditions and reagent storage) [6]. Furthermore, the insufficient coverage of specific difficulties associated with MSCs isolation in scientific communities and publications complicates the resolution of these issues, particularly under the conditions in which Ukraine finds itself.

In this article, we will examine the main methodological challenges in isolating adipose-derived MSCs, as well as possible solutions for overcoming them. The analysis of these issues and the proposed approaches may contribute to the improvement of the methodology, which, in turn, will impact on the efficiency of further research and clinical applications of MSCs.

Aim

The aim of the research is to identify and discuss the key problems associated with the isolation of adipose-derived mesenchymal stromal cells, as well as the experimental search for

potential solutions to overcome these obstacles for the optimization of the isolation methodology.

Materials and methods

In this work, a comprehensive literature review was conducted regarding the current state of knowledge on the isolation of adipose-derived MSCs, and these protocols and recommendations were compared with our own experience. The analysis was based on searches of databases PubMed and Google Scholar. Keywords used: mesenchymal stem/stromal cells, lipoaspirate, subcutaneous adipose tissue, abdominal fat, protocol, incubation. The search period was 5 years; however, key historical publications (2006, 2011, 2014, 2016, and 2017) were also included in the final analysis, due to fundamental importance for understanding the methods of isolation and characterization of adipose-derived MSCs and the principles of good manufacturing practice (GMP). Inclusion criteria: full-text articles and protocols focused on the isolation of MSCs from adipose tissue; comparison of enzymatic and non-enzymatic methods of their isolation; study of protocol standardization (GMP) and cell characteristics (phenotype, proliferation, viability). Exclusion criteria: documents that were focused on the isolation of MSCs from sources other than adipose tissue (for example, bone marrow or placenta); did not contain original data regarding isolation protocols or GMP; duplicates or conference abstracts.

All found publications initially underwent screening by title and abstract to assess their compliance with the above-described criteria, after which a full text review was conducted for final inclusion. To ensure objectivity and comparability of data, results from different articles were summarized, with particular attention paid to quantitative indicators. The results of our own research published in the article were approved by the local bioethics commission (Protocol No. 15 dated December 10, 2025).

Pilot experiment. For MSCs isolation, lipoaspirate or a fragment of subcutaneous adipose tissue (SAT) of abdominal region and lateral surface of the thigh were obtained during surgeries in healthy patients who provided written informed consent prior to the surgical intervention for the use of biomaterial for experimental purposes. Groups for the pilot study were formed with 5 individuals each, aged from 23 to 55 years, with a body mass index (BMI)



Fig. 1. Laboratory of “Cell Cultures and Bioengineering of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University” (original picture).

corresponding to the first degree of obesity Each patient sample was divided into two equal parts for collagenase- and trypsin-based isolation, with three replicates performed for each method ($n = 15$ in each group).

After the surgery, the lipoaspirate or SAT fragment was delivered within 1 hour for *in vitro* research to the specially equipped laboratory “Cell Cultures and Bioengineering of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University”, which is a structural subdivision of the Center for Collective Use Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University under conditions of compliance with high standards of equipment quality, asepsis conditions, sterility, and biological safety (Fig. 1).

Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) for normally distributed data or the Kruskal–Wallis test for non-normal distributions. Normality was verified using the Shapiro–Wilk test. All parameters were compared using one-way ANOVA, followed by Tukey’s post-hoc test (for ANOVA) or Dunn’s test (for the Kruskal–Wallis test) for multiple comparisons where significance was detected. A two-tailed p -value of <0.05 was considered statistically significant for all tests. All calculations were performed using Statistica software (License No. JPZ804I382130ARCN10-J).

Results

The primary challenge for all cell culture laboratories worldwide is adequate technical equipment and adherence to ISO 14644-1 cleanliness standards [7]. Any laboratory must comply with the requirements of GMP, which encompasses validation and calibration of equipment, clear standard operating procedures, personnel control (requirements for attire (special gowns, caps, masks, shoe covers) and staff training to ensure aseptic technique), and environmental monitoring (regular sampling of air, surfaces, and water to control for the presence of microorganisms and mycoplasmas) [8].

These standards serve to ensure that the cells used in research or for clinical applications are safe, sterile, and unaltered. Therefore, the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University laboratory is equipped with all necessary licensed equipment, including a biological safety laminar cabinet HR40-IIB2 (Haier Biomedical, China); CO_2 incubator HCP-80 (Haier Biomedical, China); inverted microscope ZEISS Primovert with the capability to switch from phase contrast to fluorescent mode (Zeiss, Germany); water bath thermostat WB-4MS (Biosan, Latvia); benchtop centrifuge with interchangeable rotors of various volumes (LMC Biosan, Latvia); magnetic stirrer MS-3000 (Biosan, Latvia); pH meter LAQUA-PH2000-SR (Horiba, Japan); pharmaceutical refrigerator HYC-390/F (Haier Biomedical, China); ultra-low temperature freezer. All equipment is certified and undergoes annual metrological control.

Sterility and biosafety conditions are maintained through trained personnel, adherence to restricted laboratory access, use of special clothing, stability of temperature conditions and filtration of incoming air to the premises (presence of a ventilation system, temperature relay, and controlled temperature and airflow), maintenance of sterile conditions (treatment of all surfaces with 70 % ethyl alcohol, constant UV sterilization, autoclaving), and proper disposal of consumable materials and biological fluids [9].

The collection of lipoaspirate / fragment of subcutaneous adipose tissue is a crucial stage for obtaining MSCs and requires adherence to sterility and technical standards. The proper collection methodology ensures the quality of the obtained material and increases the likelihood of effective cell seeding and survival [10]. However, some researchers have expressed concerns regarding the reliability and consistency of methods for collecting lipoaspirate or SAT fragments. Variations in liposuction techniques, adipose tissue quality, and external influences on cell culture may affect the quantity and quality of the obtained MSCs [11]. Without standardized protocols and stringent quality control measures, the lipoaspirate collection process may not always yield high-quality cells suitable for clinical application [12].

Table 1. Results of MSCs isolation from different sites using different enzymes, Me [Q1; Q3]

Parameter, units of measurement	Abdominal lipoaspirate, n = 5		Abdominal fragment, n = 5		Thigh fragment, n = 5	
Patient's age, years	27 [25; 42]		27 [27; 51]		27 [25; 52]	
Patient's BMI, kg/m ²	31 [31; 32]		32 [32; 33]		31 [31; 32]	
Indicators	Abdominal lipoaspirate, n = 15		Abdominal fragment, n = 15		Thigh fragment, n = 15	
	Collagenase	Trypsin	Collagenase	Trypsin	Collagenase	Trypsin
Total cell count, cells in 5 squares	156 [153; 160]	155 [152; 159]	101 [98; 105]*	100 [97; 104]*	65 [62; 69]* [§]	65 [62; 68]* [§]
Live cells, count	148 [145; 152]	146 [143; 150]	91 [88; 94]*	90 [87; 93]*	55 [52; 57]* [§]	54 [51; 57]* [§]
Dead cells, count	8 [8; 8]	8 [8; 9]	9 [9; 10]*	10 [9; 10]*	10 [10; 12]* [§]	11 [11; 12]* [§]
Cell concentration, ×10 ⁶ cells/mL	0.624 [0.610; 0.638]	0.620 [0.606; 0.636]	0.404 [0.390; 0.418]*	0.400 [0.386; 0.414]*	0.260 [0.246; 0.274]* [§]	0.260 [0.246; 0.270]* [§]
Cell viability, %	94.9 [94.8; 95.0]	94.7 [94.5; 94.8]	90.7 [90.5; 91.0]*	90.2 [89.7; 90.8]**	83.9 [83.5; 84.5]* [§]	82.9 [82.6; 83.4]* [§]

#: statistically significant difference between trypsin-based and collagenase-based isolation; *: statistically significant difference in indicators of lipoaspirate compared to the abdominal SAT fragment; §: statistically significant difference in indicators of thigh SAT fragment compared to the abdominal SAT fragment.

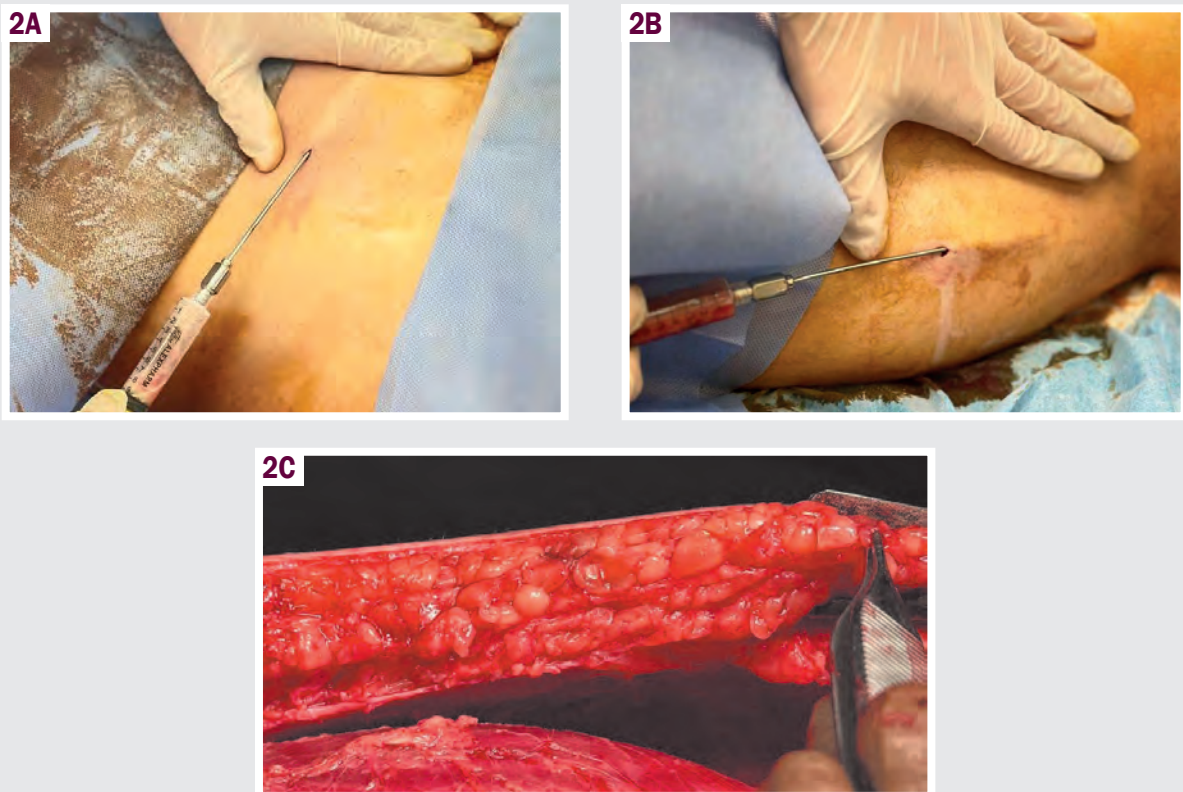


Fig. 2. Collection of lipoaspirate from various anatomical sites of SAT (original pictures). **A:** sites on the anterior abdominal wall; **B:** sites on the lateral surface of the thigh; **C:** collection of a fragment of adipose tissue from the surgical wound site.

Therefore, based on the literature data [5,6,11,12,13,14,16] and our own experience, various anatomical sites of SAT and various methods of obtaining MSCs (from lipoaspirate or SAT fragments) were selected (Fig. 2, Table 1).

The advantages and disadvantages of each method are determined by its invasiveness, quantitative / qualitative cell composition, viability, and purity of the final product.

Lipoaspiration is considered a less invasive method than surgical excision and allows for obtaining a significantly larger volume of lipoaspirate, which means a greater number of MSCs; however, one of the drawbacks is the mechanical damage to cells caused by high negative pressure during aspiration and turbulence, which reduces their viability [13]. Cells obtained from a fragment of subcutaneous adipose tissue by excision experi-

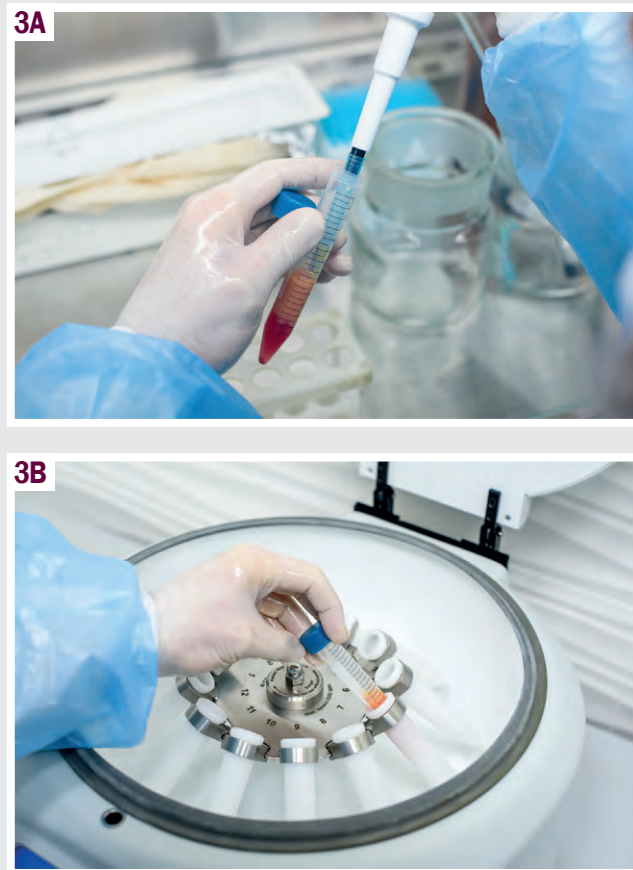


Fig. 3. Washing (A) and centrifugation (B) of the sample (original pictures).

ence minimal mechanical stress. Scientific sources highlight a higher yield of viable MSCs per unit weight of tissue compared to lipoaspirate, and these cells are also characterized by a better proliferative potential [14].

However, the main drawback is the limited volume of tissue that can be obtained and, consequently, an insufficient amount of cell mass for scaling up the research as observed in our study. Therefore, we subsequently focused on articles concerning lipoaspiration. Zhu R. et al. in their study demonstrated that MSCs isolated from abdominal fat exhibited higher proliferative capacity and better cell growth parameters compared to cells isolated from other depots [15]. As noted above, the quality of cellular material is influenced not only by the method of adipose tissue harvesting, but also by the anatomical site, which has been established to hold significant importance. High adipose tissue, particularly in women, differs in its hormonal profile and is less metabolically active. This may impair its suitability for certain regenerative purposes; moreover, from a practical standpoint, the abdomen is usually easier to access and allows for obtaining a larger volume of lipoaspirate with less discomfort to the donor, especially in the context of cosmetic surgery [16].

The main stages of the protocol for isolating MSCs of adipogenic origin, common to all the studied sources [5,6,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22], are material harvesting, mechanical washing, enzymatic isolation, and cell culturing. We present the main provisions of these protocols that were used by us in the study.

The obtained fragment is mechanically minced using a sterile scalpel under conditions of a biological safety cabinet, followed by removal of blood and other components to isolate adipose tissue. Subsequently, washing is performed in buffer (DPBS, Dulbecco's phosphate-buffered saline, without Ca^{2+} and Mg^{2+} ions; Sigma Aldrich, USA) with the addition of 200 μL of antibiotic-antimycotic solution ($\times 100$: 10,000 U penicillin, 10 mg streptomycin, 25 μg amphotericin B in 1 mL; Sigma Aldrich, USA) until the sediment wash waters are clear and until the supernatant exhibits a "pearly sheen" (Fig. 3A).

In case of lipoaspirate, the procedure is the same, except without mechanical mincing, which significantly simplifies the process and positively affects cell viability. After visual confirmation of obtaining the desired color of the material, centrifugation is initiated in DPBS buffer (volume ratio of buffer to lipoaspirate 1:1) at 600 g for 5 min, which helps to separate the adipose cells from liquids and other components (Fig. 3B).

The next stage is enzymatic isolation, which remains controversial and involves various enzymatic treatment options, including trypsin or collagenase. Thus, experimental studies have shown that cells isolated by the trypsinization method retain the classical immunoprofile, are capable of pluripotent differentiation, and demonstrate higher proliferative activity compared to cells obtained using collagenase [17]. The use of type I collagenase, although widespread, has a number of limitations: high cost, variable duration of enzymatic digestion,

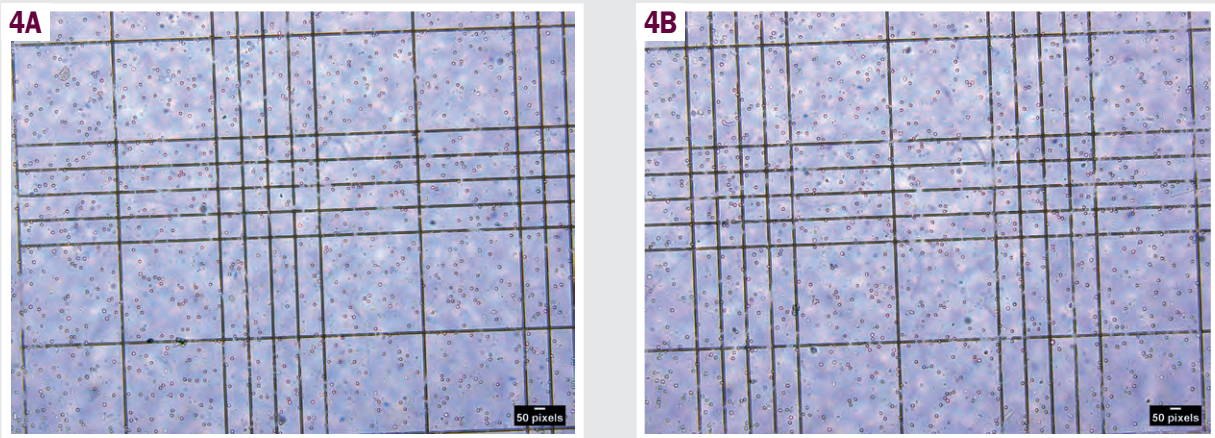


Fig. 4. Cell counting in the Goryaev chamber, magn. $\times 10$. **A:** cells isolated with trypsin; **B:** – cells isolated with collagenase.

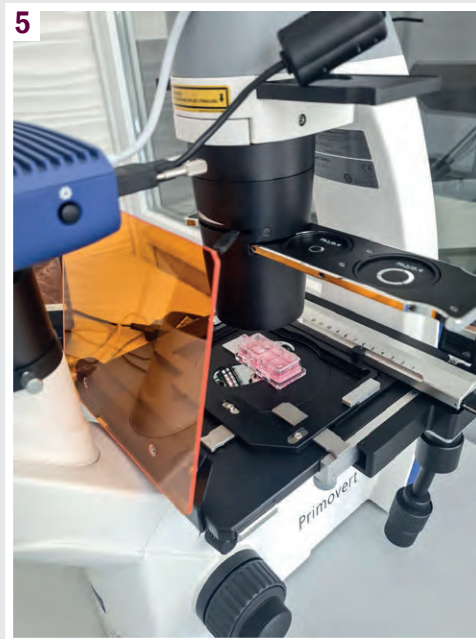


Fig. 5. Visual assessment of culture condition on PrimoVert (original picture).

potential damage to cellular structures and functions, which complicates the reproducibility of results and their clinical application [15]. An additional practical obstacle is the fact that collagenase is primarily supplied by manufacturers in powder form; therefore, diluting it to very low concentrations require the preparation of a stock solution followed by the application of the serial dilution method (aliquots). This appears impractical due to the need to store the enzyme solutions at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, necessitating thawing of the solutions each time they are used and is further complicated by the fact that the collagenase solution loses its enzymatic activity over time [23].

We performed two methods of enzymatic isolation to determine the more suitable approach for further study (Table 1). According to the standard procedure, cell washing is conducted, during which the supernatant after centrifugation is aspirated, and the pellet is resuspended in a solution of type I collagenase (SCR103, Sigma Aldrich, USA) or a 0.25 % trypsin solution

containing 2.5 g of porcine trypsin and 0.2 g of EDTA-4Na per liter of Hank's Balanced Salt Solution (HBSS; Sigma Aldrich, USA) in a 1:1 ratio with the volume of the lipoaspirate. Incubation is performed in a water bath at a temperature of $37.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ with regular gentle shaking of the tube every 10 minutes for 40 minutes. The preparation of working solutions of trypsin / collagenase is crucial, involving the dilution of a 0.25 % trypsin solution in DPBS at a ratio of 1:99 with the addition of a 10 % antibiotic-antimycotic solution, and the same method for collagenase (0.5–2.0 mg/mL HBSS).

After incubation, the enzyme was inactivated by adding an equal volume of complete medium (CM), and the suspension was centrifuged at 600 g for 10 min. Subsequently, the fat fraction was removed, and the liquid portion was resuspended and passed through Biofill cell filters (China) with pore diameters of 100 μm and 70 μm to remove microfragments of adipose tissue and erythrocyte conglomerates. The resulting pure cell

suspension was centrifuged (600 g × 10 min). The liquid phase was removed using a dispenser with a sterile tip, and the pellet was resuspended in 1 mL of complete nutrient medium CM, which consisted of 1 part FBS (fetal bovine serum, Sigma Aldrich, USA), 9 parts DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) containing 4.5 g/L glucose, sodium bicarbonate, L-glutamine, sodium pyruvate, Sigma Aldrich, USA), and 0.1 part antibiotic-antimycotic solution.

Cell viability assessment and counting were performed using a Goryaev chamber and 0.4 % trypan blue (Sigma Aldrich, USA), based on a volume ratio of the dye to the cell suspension of 1:1 (Table 1). Cells stained blue were considered non-viable (Fig. 4).

The "5 squares' method" was used with the calculation of cell count (C) and viability (V) according to the formulas:

$$C = (N \times 10000 \times D) / 5 \quad (1),$$

where (N) – the sum of counted cells in 5 squares; (D) – dilution factor with trypan blue (2); 10,000 – the volumetric coefficient of the Goryaev chamber.

$$V = (\text{Live cells} / (\text{Live cells} + \text{Dead cells})) \times 100 \%. \quad (2)$$

The results of observations on MSCs cultures isolated using different enzymes revealed no significant differences between their studied parameters in our study (Table 1).

Trypsin-isolated cells showed good viability and adhesive capacity, which enables the formation of a sufficient cell population for its optimal growth in a culture flask; however, cells isolated with collagenase showed the same parameters. In both cases, the MSCs property for chondro-, osteo-, and adipogenic differentiation was preserved. In most studies collagenase is the "gold standard" for dissociation of adipose tissue, due to the similarity of key characteristics, it exhibits higher efficiency and better osteogenic potential (which is important for our further research) compared to trypsin isolation [18]. Nevertheless, the obtained results demonstrate that trypsin is an effective and more economical alternative method.

The next stage of our isolation experience was the seeding of MSCs into culture flasks with an area of 25 cm² to 1 mL of the cell suspension, such an amount of CM was added that approximately 1–2 × 10⁶ cells were present in 5 mL of it. Exactly this number of cells in a volume of 5 mL of CM was seeded into a sterile flask, placed in a CO₂ incubator, and cultured under standard conditions (5 % CO₂, 95 % humidity, and 37 °C). After 24 hours, the culture medium was replaced with fresh medium to remove non-adherent elements, with subsequent replacement twice a week. Visual monitoring of the culture status was performed using an inverted microscope PrimoVert ("Carl Zeiss", Germany) with an AxioCam 208 color camera ("Carl Zeiss", Germany) (Fig. 5). The described stage is fully regulated by all the studied protocols [5,6,11–22].

Although the described methodology for MSCs isolation is widely used, it is not without limitations [24]. The stages of mechanical and enzymatic processing may potentially damage or alter cell properties, leading to an inconsistent quantitative and qualitative composition of the isolated population, and moreover, it does not guarantee a "pure line" without the risk of contamination [25]. Additionally, the use of fetal bovine serum in the culture medium raises concerns regarding the introduction of xenogeneic components, which may elicit an immune response or infection risks in clinical applications [26]. Further research is needed to

develop more standardized protocols that can reliably isolate high-quality therapeutic-grade MSCs [27].

Special attention should be paid to the mandatory periodic replacement of the medium in cell cultures, which is crucial for maintaining cell viability and functionality. Regular medium replacement provides essential nutrients and removes metabolic waste, promoting successful proliferation of the cell culture [28]. It is important to adhere to sterile conditions and to monitor the stability of reagent storage, as well as their expiration dates [29]. However, excessive or untimely replacement of the medium may also harm cell cultures [30]. Frequent medium changes can disrupt cell attachment, induce stress, and lead to undesirable differentiation or loss of stem cell properties [31]. Furthermore, over-reliance on monitoring reagent expiration dates may overlook other important factors that can affect the quality of the cell culture, such as batch-to-batch variability or the impact of long-term storage conditions [32]. A balanced approach that considers the individual needs of the cell line is essential for maintaining optimal cell viability and functionality [19].

A significant stage in the MSCs isolation is the control of cells quality. After medium replacement, cells are regularly checked for signs of stress, or contamination. Proper documentation is important, which involves recording the date and time of medium replacement, volumes of the used medium, and dates of package opening. An equally important aspect is monitoring the progress of cell growth and proliferation (Fig. 6).

The process of maintaining the cell population in the MSCs culture involves their passage (reseeded cells into new culture flasks), which was performed upon reaching 60–70 % confluence of the monolayer. This is an important stage in working with cell cultures that helps maintain cell viability. Before starting the passaging, it is necessary to check the readiness of the cells, which involves examining the flask with the culture under a microscope for morphological changes, signs of contamination, or cell death (Fig. 6).

It should be noted that passaging is critical for maintaining the viability of cell cultures. Proper execution of this procedure ensures optimal conditions for their growth, which in turn contributes to obtaining reliable results in research [20]. Although passaging is an important stage for maintaining cell viability, the methodology is not without drawbacks [21]. Repeated passages and subculturing may lead to genetic and epigenetic changes in cell cultures, potentially altering their properties [22]. Furthermore, excessive passaging may cause senescence and reduce the scalability of the population, which will affect their therapeutic potential [33].

Based on the above, in our study, the passaging procedure was performed as follows: the nutrient medium was drained from the flask, the cells were washed twice with warm (37 °C) DPBS containing a 10 % antibiotic-antimycotic solution, and then 1.5 mL of trypsin solution with EDTA (37 °C) was added to the flask. The solution was distributed evenly across the flask with careful circular motions, and after 1.0–1.5 min, the degree of cell rounding was assessed under an inverted microscope as an indicator of their disaggregation from the flask bottom. When the majority of cells detached (but no more than 1.5–2.0 min after the addition of trypsin), the enzyme was neutralized with an equivalent volume of CM (37 °C). The resulting cell suspension was centrifuged (600 g

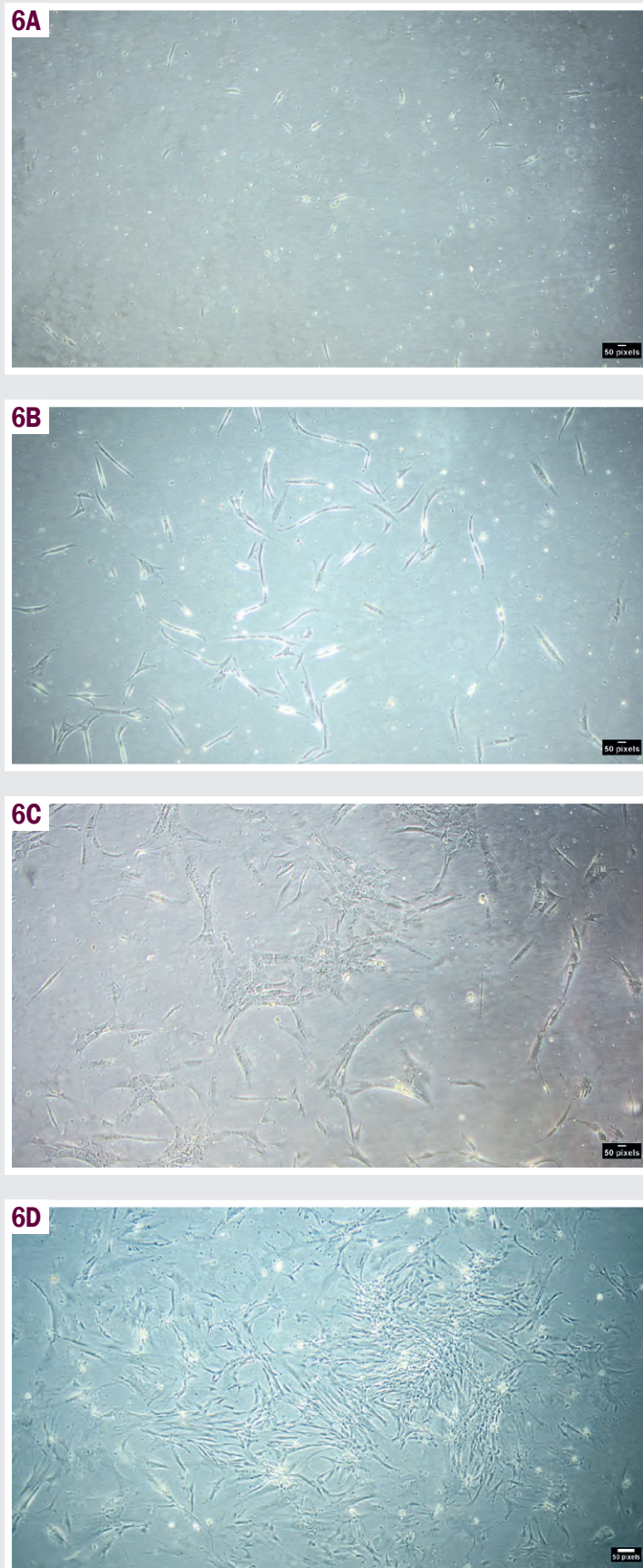


Fig. 6. MSCs passage 1 on different days. **A:** 3 days, magn. $\times 10$; **B:** 5 days, magn. $\times 10$; **C:** 9 days, magn. $\times 10$; **D:** 13 days, magn. $\times 4$.

for 10 min). Cell counting was performed in a Goryaev chamber, with simultaneous assessment of their viability using trypan blue. Following this, the liquid phase was aspirated and replaced with such a volume of CM that 5 mL contained $1-2 \times 10^6$ cells. Cell seeding was carried out onto adhesive microscope slides Millicell EZ Slide 8-well glass (Sigma Aldrich, USA) at a density of 20,000 cells per well (Fig. 5).

Discussion

The aim of this study was to identify key methodological challenges in the process of isolating adipose-derived MSCs and to optimize the isolation protocol for our laboratory. The relevance of the work is underscored by the growing potential of MSCs in regenerative medicine, particularly considering the advantages of abdominal fat as a cell source that is easily obtainable, has a high concentration of MSCs, and possesses a potent differentiation potential. Our results confirm that successful isolation and cultivation of MSCs critically depend on adherence to high quality standards regulated by GMP, which includes laboratory technical equipment, equipment validation, and strict aseptic control [8]. These measures are essential for minimizing contamination risks and maintaining cell viability, which is one of the primary challenges in MSC culture.

The choice of biomaterial source (lipoaspirate versus a fragment of SAT) and anatomical site is a key factor affecting the yield and quality of MSCs [13,14,16]. Literature data and our experience indicate the advantages of lipoaspirate as a less invasive method for the cell population, allowing for the extraction of a larger amount of cell mass, despite the potential for mechanical damage, in contrast to surgical excision of a SAT fragment, which limits the amount of material for scaling [13,14,16].

The enzymatic isolation step is the second critical stage of the protocol. Although collagenase type I is widely used due to its high efficiency in adipose tissue dissociation and better osteogenic potential, we also investigated trypsinization as an alternative approach. Our observations showed that trypsin-isolated cells exhibited viability, high adhesive capacity, and pluripotent differentiation potential (chondro-, osteo- and adipogenic differentiation) compared to those isolated with collagenase. Given the high cost, instability during storage and difficulties in preparing working solutions of collagenase, trypsin appears to be an effective, more economical and practical alternative, that simplifies protocol standardization, particularly under conditions of limited funding or logistical challenges [17,15,23]. We have confirmed that standard cultivation conditions, regular medium changes, and the use of an antibiotic-antimycotic are effective for maintaining cell culture. The passaging step is critically important to prevent cell aging and loss of their properties [20].

Despite the detailed protocol for isolating MSCs from adipose tissue, commercially available ready-made MSC cultures represent an alternative approach. The advantages of this approach are obvious: time savings, guaranteed high initial viability and standardized quality. However, commercial cultures are financially expensive and limit the researcher's control over the origin of the cells and the number of passages performed, which introduces additional variability [34].

A detailed analysis of the scientific literature showed that the established standard protocols for working in cell culture laboratories with MSCs vary, the stages of implementation depend on the direction of researchers' activities, equipment, type of MSCs used (bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood), and the purpose of cultivation (for differentiation, expansion, or cryopreservation).

Conclusions

Optimization of the methodology for isolating mesenchymal stromal cells of adipogenic origin under GMP-compliant conditions can be achieved by using lipoaspirate from the abdominal area, using trypsinization as an effective and cost-effective alternative to collagenase for enzymatic isolation, and strictly adhering to cultivation, passage, and quality control protocols.

Funding

The study was carried out within the framework of a research project at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on the topic: "Pathogenetic mechanisms of neurodestruction and glial dysfunction in encephalopathies: biomarkers and targeted neuroprotection," conducted under the state-funded research and development program, state registration No. 0126U001479 (2026–2027).

Information about the authors:

Maslennikov S. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7505-8587](https://orcid.org/0000-0002-7505-8587)

Isachenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3026-1012](https://orcid.org/0000-0002-3026-1012)

Danukalo M. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3413-945X](https://orcid.org/0000-0003-3413-945X)

Golovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2835-9333](https://orcid.org/0000-0003-2835-9333)

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7339-7078](https://orcid.org/0000-0001-7339-7078)

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Normal Physiology; Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Honorary Scientist and Engineering Figure of Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1556-5085](https://orcid.org/0000-0002-1556-5085)

Відомості про авторів:

Масленніков С. О., PhD, доцент каф. травматології та ортопедії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Ісаченко М. І., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Данукало М. В., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології; ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна; заслужений діяч науки і техніки України.



Mariia Isachenko (Ісаченко Марія)
fedotova@zsmu.pp.ua

References

- Maldonado VV, Patel NH, Smith EE, Barnes CL, Gustafson MP, Rao RR, et al. Clinical utility of mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine and cellular therapy. *J Biol Eng.* 2023;17(1):44. doi: [10.1186/s13036-023-00361-9](https://doi.org/10.1186/s13036-023-00361-9)
- Liu P, An Y, Zhu T, Tang S, Huang X, Li S, et al. Mesenchymal stem cells: Emerging concepts and recent advances in their roles in organismal homeostasis and therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1131218. doi: [10.3389/fcimb.2023.1131218](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1131218)
- Xue Z, Liao Y, Li Y. Effects of microenvironment and biological behavior on the paracrine function of stem cells. *Genes Dis.* 2023;11(1):135-47. doi: [10.1016/j.gendis.2023.03.013](https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.03.013)
- Ntege EH, Sunami H, Shimizu Y. Advances in regenerative therapy: A review of the literature and future directions. *Regen Ther.* 2020;14:136-53. doi: [10.1016/j.reth.2020.01.004](https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.01.004)
- Chouaib B, Haack-Sørensen M, Chabron F, Cuisinier F, Collart-Dutilleul PY. Towards the Standardization of Mesenchymal Stem Cell Secretome-Derived Product Manufacturing for Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12594. doi: [10.3390/ijms241612594](https://doi.org/10.3390/ijms241612594)
- Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Grignaffini E, Raposio E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann Med Surg (Lond).* 2017;20:49-60. doi: [10.1016/j.amsu.2017.06.059](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.06.059)
- Galvez-Martin P, Sabata R, Verges J, Zugaza JL, Ruiz A, Clares B. Mesenchymal Stem Cells as Therapeutics Agents: Quality and Environmental Regulatory Aspects. *Stem Cells Int.* 2016;2016:9783408. doi: [10.1155/2016/9783408](https://doi.org/10.1155/2016/9783408)
- Sensebé L, Bourin P, Tarte K. Good manufacturing practices production of mesenchymal stem/stromal cells. *Hum Gene Ther.* 2011;22(1):19-26. doi: [10.1089/hum.2010.197](https://doi.org/10.1089/hum.2010.197)
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 6th ed. Atlanta: CDC; 2023 [cited 2025 Jan 8]. Available from: https://www.cdc.gov/labs/pdf/SF_19_308133-A_BM-BL6_00-BOOK-WEB-final-3.pdf
- Saad-Naguib MH, Kenfack Y, Sherman LS, Chafitz OB, Morelli SS. Impaired receptivity of thin endometrium: therapeutic potential of mesenchymal stem cells. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1268990. doi: [10.3389/fendo.2023.1268990](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1268990)
- Filho I, Liedtke FS, Ferrari RS, Daher ID, Neiva EB, Moura M, et al. Protocol for obtaining and characterizing the stromal vascular fraction of human adipose tissue by mechanical dissociation: an original article. *MedNEXT J Med Health Sci.* 2022;3(4). doi: [10.54448/mdnt22412](https://doi.org/10.54448/mdnt22412)
- Schneider S, Unger M, van Griensven M, Balmayor ER. Adipose-derived mesenchymal stem cells from liposuction and resected fat are feasible sources for regenerative medicine. *Eur J Med Res.* 2017;22(1):17. doi: [10.1186/s40001-017-0258-9](https://doi.org/10.1186/s40001-017-0258-9)
- van Boxel J, Uguten M, Harmsen MC, Stevens HP, van Dongen JA. Isolation of Stromal Vascular Fraction by Fractionation of Adipose Tissue. *Methods Mol Biol.* 2025;2922:97-111. doi: [10.1007/978-1-0716-4510-9_8](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4510-9_8)
- Ong WK, Chakraborty S, Sugii S. Adipose Tissue: Understanding the Heterogeneity of Stem Cells for Regenerative Medicine. *Biomolecules.* 2021;11(7):918. doi: [10.3390/biom11070918](https://doi.org/10.3390/biom11070918)
- Zhu R, Feng Y, Li R, Wei K, Ma Y, Liu Q, et al. Isolation methods, proliferation, and adipogenic differentiation of adipose-derived stem cells from different fat depots in bovines. *Mol Cell Biochem.* 2024;479(3):643-52. doi: [10.1007/s11010-023-04753-9](https://doi.org/10.1007/s11010-023-04753-9)
- Ferroni L, De Francesco F, Pinton P, Gardin C, Zavan B. Methods to isolate adipose tissue-derived stem cells. *Methods Cell Biol.* 2022;171:215-28. doi: [10.1016/bs.mcb.2022.04.011](https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2022.04.011)
- Mitani K, Ito Y, Takene Y, Hatoya S, Sugiura K, Inaba T. Long-Term Trypsin Treatment Promotes Stem Cell Potency of Canine Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Dev.* 2021;30(6):337-49. doi: [10.1089/scd.2020.0175](https://doi.org/10.1089/scd.2020.0175)
- Markarian CF, Frey GZ, Silveira MD, Chem EM, Milani AR, Ely PB, et al. Isolation of adipose-derived stem cells: a comparison among different methods. *Biotechnol Lett.* 2014;36(4):693-702. doi: [10.1007/s10529-013-1425-x](https://doi.org/10.1007/s10529-013-1425-x)
- Pamies D, Leist M, Coecke S, Bowe G, Allen DG, Gstraunthaler G, et al. Guidance document on Good Cell and Tissue Culture Practice 2.0 (GCCP 2.0). *ALTEX.* 2022;39(1):30-70. doi: [10.14573/altext.2111011](https://doi.org/10.14573/altext.2111011)
- Salaudin M. A Brief Concept of Cell Culture: Challenges, Prospects and Applications. In: Salaudin M, editor. *Biochemistry.* London: IntechOpen; 2021. doi: [10.5772/intechopen.99387](https://doi.org/10.5772/intechopen.99387)
- Kamiloğlu S, Sarı G, Özdal T, Çapanoğlu E. Guidelines for cell viability assays. *Food Front.* 2020;1(3):332-349. doi: [10.1002/fft.2.44](https://doi.org/10.1002/fft.2.44)
- Weiskirchen S, Schröder SK, Buhl EM, Weiskirchen R. A Beginner's Guide to Cell Culture: Practical Advice for Preventing Needless Problems. *Cells.* 2023;12(5):682. doi: [10.3390/cells12050682](https://doi.org/10.3390/cells12050682)
- Lino L, Cardoso K, da Silva P, Silva R, de Miranda M, Macêdo D, et al. Collagenase Production from *Aspergillus serrata* hadensis URM 7866 Using Industrial By-Products: Purification and Characterization. *Fermentation.* 2025;11(8):478. doi: [10.3390/fermentation11080478](https://doi.org/10.3390/fermentation11080478)
- Novoa JJ, Westra IM, Steeneveld E, Fonseca Neves N, Arendzen CH, Rajaei B, et al. Good Manufacturing Practice-compliant human induced pluripotent stem cells: from bench to putative clinical products. *Cytotherapy.* 2024;26(6):556-66. doi: [10.1016/j.jcyt.2024.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.02.021)
- Yaylaci S, Kaçaroğlu D, Hürkalı Ö, Ulaşlı AM. An enzyme-free technique enables the isolation of a large number of adipose-derived stem cells at the bedside. *Sci Rep.* 2023;13(1):8005. doi: [10.1038/s41598-023-34915-0](https://doi.org/10.1038/s41598-023-34915-0)
- Liu S, Yang W, Li Y, Sun C. Fetal bovine serum, an important factor affecting the reproducibility of cell experiments. *Sci Rep.* 2023;13(1):29060. doi: [10.1038/s41598-023-29060-7](https://doi.org/10.1038/s41598-023-29060-7)
- Pinzariu AC, Moscalu R, Soroceanu RP, Maranduca MA, Drochioi IC, Vlasceanu VI, et al. The Therapeutic Use and Potential of MSCs: Advances in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3084. doi: [10.3390/ijms26073084](https://doi.org/10.3390/ijms26073084)
- Hass DT, Zhang Q, Auttonson GA, Bryan RA, Hurley JB, Miller J. Medium Depth Influences O2 Availability and Metabolism in Human RPE Cultures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(14):4. doi: [10.1167/iovs.64.14.4](https://doi.org/10.1167/iovs.64.14.4)
- Rivera T, Zhao Y, Ni Y, Wang J. Human-Induced Pluripotent Stem Cell Culture Methods Under cGMP Conditions. *Curr Protoc Stem Cell Biol.* 2020;54(1):e117. doi: [10.1002/cpsc.117](https://doi.org/10.1002/cpsc.117)
- Liedtke FS, Garcia AP, Zotarelli Filho I. Clinical evidence of bio-stimulators for cervicofacial liposculpture: a systematic review. *MedNEXT J Med Health Sci.* 2023;4(2). doi: [10.54448/mdnt23218](https://doi.org/10.54448/mdnt23218)
- Agostini F, Vicinanza C, Biolo G, Spessotto P, Da Ros F, Lombardi E, et al. Nucleofection of Adipose Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Improved Transfection Efficiency for GMP Grade Applications. *Cells.* 2021;10(12):3412. doi: [10.3390/cells10123412](https://doi.org/10.3390/cells10123412)
- Mayrhofer P, Reinhart D, Castan A, Kunert R. Monitoring of heat- and light exposure of cell culture media by RAMAN spectroscopy: Towards an analytical tool for cell culture media quality control. *Biochem Eng J.* 2020;166:107845. doi: [10.1016/j.bej.2020.107845](https://doi.org/10.1016/j.bej.2020.107845)
- Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM, Morrell ED, Terrell AM, Seshadri P, Nam UH, Meldrum DR. High passage number of stem cells adversely affects stem cell activation and myocardial protection. *Shock.* 2006;26(6):575-80. doi: [10.1097/01.shk.0000235087.45798.93](https://doi.org/10.1097/01.shk.0000235087.45798.93)
- Choudhery MS, Arif T, Mahmood R, Mushtaq A, Niaz A, Hassan Z, et al. Induced Mesenchymal Stem Cells: An Emerging Source for Regenerative Medicine Applications. *J Clin Med.* 2025;14(6):2053. doi: [10.3390/jcm14062053](https://doi.org/10.3390/jcm14062053)

Effect of combined quercetin and resveratrol administration on oxidative-nitrosative stress markers in the liver of rats under conditions of surgical trauma following prolonged stress

R. M. Riabushko^{id}^{B,C,D}, H. V. Kostenko^{id}^B, O. Ye. Akimov^{id}^E, V. O. Kostenko^{id}^{A,E,F}

Poltava State Medical University, Ukraine

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

Keywords:

quercetin, resveratrol, oxidative and nitrosative stress, liver injury, prolonged stress, surgical trauma, reactive oxygen species, nitric oxide synthase.

Ключові слова:

кверцетин, ресвератрол, оксидативно-нітрозативний стрес, ураження печінки, тривалий стрес, хірургічна травма, активні форми кисню, синтаза оксиду азоту.

Надійшла до редакції /
Received: 13.02.2026

Після доопрацювання /
Revised: 24.03.2026

Схвалено до друку /
Accepted: 30.03.2026

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

© The Author(s) 2026
This is an open access article under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

Aim. This study aimed to investigate the effects of combined quercetin and resveratrol administration on markers of oxidative and nitrosative stress in the liver of rats subjected to surgical trauma following prolonged stress exposure.

Materials and methods. The study was conducted on 35 adult male Wistar rats, which were randomly assigned to five experimental groups: intact animals (control, Group 1); rats subjected to single prolonged stress (SPS) followed by laparotomy (Group 2); animals exposed to SPS and laparotomy and treated with a water-soluble form of quercetin (20 mg/kg body weight, Group 3), resveratrol (5 mg/kg body weight, Group 4), and a combination of quercetin and resveratrol (Group 5). Hepatic oxidative-nitrosative stress was assessed by measuring superoxide anion radical ($O_2^{\bullet-}$) production, total nitric oxide synthase (NOS) activity, the activities of constitutive and inducible NOS isoforms (cNOS and iNOS), and the concentration of peroxynitrites of alkali and alkaline-earth metals.

Results. Combined exposure to SPS and surgical trauma induced a marked oxidative-nitrosative imbalance in the liver, manifested by excessive superoxide and peroxynitrite production, mitochondrial redox dysfunction, iNOS overactivation, and profound cNOS uncoupling. Monotherapy with either water-soluble quercetin or resveratrol partially alleviated these stress-induced alterations by reducing $O_2^{\bullet-}$ generation, suppressing iNOS activity, and improving cNOS coupling, confirming their hepatoprotective effects under conditions of combined psycho-emotional and surgical stress. In contrast, combined quercetin-resveratrol administration provided substantially greater protection, resulting in near-complete normalization of mitochondrial $O_2^{\bullet-}$ production, full restoration of cNOS activity and coupling, and a marked reduction in hepatic peroxynitrite accumulation.

Conclusions. These findings indicate a synergistic interaction between the two polyphenols, quercetin and resveratrol in restoring hepatic redox and nitric oxide homeostasis.

Modern medical technology. 2026;18(2):122-128

Вплив поєднаного застосування кверцетину та ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу в печінці щурів за умов хірургічної травми після тривалого стресу

Р. М. Рябушко, Г. В. Костенко, О. Є. Акімов, В. О. Костенко

Мета роботи – вивчити вплив поєднаного застосування кверцетину та ресвератролу на маркери оксидативно-нітрозативного стресу в печінці щурів, яким змодельовано хірургічну травму після тривалого стресового впливу.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на 35 дорослих самцях щурів лінії Wistar, яких рандомізовано на 5 експериментальних груп: інтактні тварини (контроль, група 1); щури, які зазнали одноразового тривалого стресу (Single Prolonged Stress, SPS) та яким здійснили лапаротомію (група 2); тварини, яким на фоні SPS і лапаротомії вводили водорозчинну форму кверцетину (20 мг/кг маси тіла, група 3), ресвератролу (5 мг/кг маси тіла, група 4) та комбінацію кверцетину та ресвератролу (група 5). Оксидативно-нітрозативний стрес у печінці оцінювали за показниками продукції супероксидного аніон-радикала ($O_2^{\bullet-}$), загальної активності синтази оксиду азоту (NOS), активності конститутивних та індукбельних ізоформ NOS (cNOS та iNOS), а також за концентрацією пероксинітритів лужних і лужноземельних металів.

Результати. Поєднаний вплив SPS і хірургічної травми спричиняв виражений оксидативно-нітрозативний дисбаланс у печінці, що виявляли за надмірною продукцією супероксиду та пероксинітритів, порушенням мітохондріального редокс-гомеостазу, гіперактивацією iNOS і глибоким порушенням функціонального зв'язку cNOS. Монотерапія водорозчинним кверцетином або ресвератролом почасти послаблювала ці стрес-індуковані порушення шляхом зниження генерації $O_2^{\bullet-}$, пригнічення активності iNOS та відновлення функціонального зв'язку cNOS, що підтверджує їхні гепатопротекторні властивості за умов поєднаного психоемоційного та хірургічного стресу. Комбіноване застосування кверцетину та ресвератролу сприяє досягненню вираженішого захисного ефекту порівняно з окремим використанням сполук. У разі комбіно-

ваного застосування зафіксовано майже повну нормалізацію мітохондріальної продукції $O_2^{\bullet-}$, відновлення активності та функціонального зв'язку sNOS, а також значне зменшення накопичення пероксинітритів у печінці.

Висновки. Підтверджено синергічну взаємодію двох поліфенолів кверцетину та ресвератролу щодо відновлення редокс-балансу та гомеостазу оксиду азоту в печінці.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 122-128

Prolonged psychological stress represents a major pathogenic factor contributing to the development of systemic inflammatory and metabolic disorders, particularly when combined with physical trauma. In the context of modern armed conflicts and severe injuries, post-traumatic stress disorder (PTSD) and PTSD-like conditions are increasingly recognized not only as neuropsychiatric entities, but also as systemic pathological states characterized by dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, persistent inflammation, and redox imbalance [1,2]. These alterations markedly increase the vulnerability of peripheral organs to secondary injury, especially under conditions of surgical trauma [3].

The liver plays a central role in the regulation of metabolic homeostasis, detoxification, and systemic inflammatory responses. Experimental and clinical evidence indicates that liver injury of various etiologies is accompanied by excessive production of reactive oxygen and nitrogen species (ROS / RNS) in hepatic tissue, leading to oxidative-nitrosative stress, mitochondrial dysfunction, and hepatocellular damage [4]. Activation of pro-oxidant enzymatic systems, including mitochondrial electron transport chain components, NADPH oxidases, and inducible nitric oxide synthase (NOS), together with impaired antioxidant defenses, promote lipid peroxidation, protein nitration, and disruption of hepatic redox homeostasis [5].

Polyphenolic compounds have attracted considerable attention as potential modulators of stress-induced oxidative and inflammatory pathways due to their multitarget biological activity and favorable safety profiles. Quercetin, a widely studied flavonoid, exhibits potent antioxidant and anti-inflammatory properties, including direct scavenging of free radicals, inhibition of pro-inflammatory signaling, and modulation of nitric oxide synthase activity [6]. Resveratrol, a stilbene polyphenol, is known to activate Sirtuin 1 (SIRT1)- and AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent signaling pathways, inhibit activation of nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), improve mitochondrial function, and enhance endogenous antioxidant defense systems [7]. Importantly, quercetin and resveratrol act through partially distinct yet complementary mechanisms, suggesting that their combined administration may confer synergistic protection against oxidative-nitrosative injury.

Despite extensive evidence supporting the individual hepatoprotective effects of quercetin and resveratrol, data on their combined influence under conditions of severe systemic stress remain limited. In particular, the effects of combined quercetin and resveratrol administration on hepatic oxidative-nitrosative stress following surgical trauma in the setting of prolonged stress have not been sufficiently explored. Understanding whether this combination can more effectively attenuate ROS / RNS overproduction and restore hepatic redox balance is of significant relevance for

the development of pathogenetically grounded strategies aimed at protecting the liver under stress-associated surgical conditions.

Aim

The aim of the present study was to investigate the effects of combined quercetin and resveratrol administration on markers of oxidative and nitrosative stress in the liver of rats subjected to surgical trauma following prolonged stress exposure.

Materials and methods

Experimental design. The study was conducted on 35 adult male Wistar rats weighing 210–230 g, randomly allocated into five experimental groups (n = 7 per group):

- Group 1 (Control) – intact animals without stress exposure or surgical intervention;
- Group 2 (SPS + Laparotomy) – rats subjected to single prolonged stress (SPS) followed by laparotomy;
- Group 3 (SPS + Laparotomy + Quercetin) – animals exposed to SPS and subsequent laparotomy and treated with a water-soluble form of quercetin (Corvitin; PJSC SIC “Borshchahivskiy Chemical-Pharmaceutical Plant”, Ukraine) at a dose of 200 mg/kg, corresponding to 20 mg/kg of quercetin [8];
- Group 4 (SPS + Laparotomy + Resveratrol) – rats exposed to SPS and subsequent laparotomy and treated with resveratrol (Shaanxi Jiahe Phytochem Co., China) at a dose of 5 mg/kg body weight [5].
- Group 5 (SPS + Laparotomy + Quercetin + Resveratrol) – animals exposed to SPS and subsequent laparotomy and treated with a combination of water-soluble quercetin (20 mg/kg) and resveratrol (5 mg/kg body weight).

Rats were maintained under standard vivarium conditions, including an ambient temperature of 22 ± 2 °C, relative humidity of 30–60 %, and a 12:12 h light / dark cycle. All animals had unrestricted access to standard laboratory chow and tap water. Every effort was made to minimize animal discomfort and to use the minimum number of animals required to achieve statistical validity.

All experimental procedures were conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and Directive 2010/63/EU of the European Parliament on the protection of animals used for scientific purposes. The study protocol was reviewed and approved by the Bioethics and Ethics Committee of Poltava State Medical University (Protocol No. 246, dated February 09, 2026).

Beginning 24 hours after surgery, animals received once daily intragastric administration of the test formulations at a dosing volume of 5 mL/kg for seven consecutive days. After completion

of the treatment period, rats were anesthetized with thiopental sodium and euthanized in accordance with institutional ethical standards. Liver tissue was rapidly excised, and a 10 % tissue homogenate was prepared by homogenizing samples in ice-cold 0.1 M Tris-HCl buffer (pH 7.4) at a 1:10 weight-to-volume ratio. All procedures were performed under cold conditions to preserve enzymatic activity and redox-sensitive parameters.

SPS was induced according to a validated protocol. Briefly, rats were immobilized in a dorsal position on a metal platform using surgical tape restraints for 2 hours. This procedure was followed by a forced swim test in a Plexiglas cylinder filled with water maintained at 24 °C. Subsequently, animals were exposed to sevoflurane vapor (Sevoran, AbbVie S.r.l., Italy) until loss of consciousness. After completion of the SPS procedure, rats were housed in pairs under standard conditions and left undisturbed for seven days. This experimental paradigm is widely recognized as a reliable model of post-traumatic stress disorder, reproducing key behavioral, neuroendocrine, and physiological features observed in humans [9].

Experimental surgical trauma was induced by midline laparotomy under intraperitoneal thiopental sodium anesthesia (50 mg/kg; Kyivmedpreparat, Ukraine). After antiseptic preparation of the abdominal skin, a 1-cm midline incision was performed, followed by blunt dissection through the muscular and peritoneal layers. A segment of the small intestine was gently exteriorized and manually palpated for 10 seconds to simulate surgical manipulation, after which it was repositioned into the abdominal cavity. The incision was closed in anatomical layers using polyglycolide suture material and an atraumatic needle (Biopolymer, Ukraine), as previously described [3].

Production of the superoxide anion radical ($O_2^{\bullet-}$) in hepatic homogenates was assessed spectrophotometrically using a ULAB 101 spectrophotometer (China), based on the reduction of nitroblue tetrazolium (NBT; IUPAC: 2,2'-bis(4-nitrophenyl)-5,5'-diphenyl-3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-diphenylene) ditetrazolium chloride; Sigma-Aldrich, USA) to diformazan. Experimental conditions were optimized to selectively evaluate the contribution of distinct cellular sources of reactive oxygen species [10]. Mitochondrial electron transport chain-dependent superoxide generation was assessed using β -nicotinamide adenine dinucleotide, reduced disodium salt hydrate (NADH, ≥ 97 %; Sigma-Aldrich, USA) as an electron donor. To evaluate superoxide production associated with the endoplasmic reticulum and NOS activity, β -nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced tetrasodium salt hydrate (NADPH, ≥ 97 %; Sigma-Aldrich, USA) was used. Lipopolysaccharide from *Salmonella typhi* (Sigma-Aldrich, USA) served as an inducer of phagocytic NADPH oxidase activity (EC 1.6.3.1).

Total NOS activity was determined by measuring nitric oxide (NO) generation following a 30-minute incubation of 10 % hepatic homogenates in a reaction medium containing 0.1 M Tris-HCl buffer (pH 7.4), L-arginine (320 mM; Sigma-Aldrich, USA), and NADPH (1 mM) [10]. Constitutive NOS (cNOS) activity was assessed in parallel samples supplemented with aminoguanidine hydrochloride (1 % w/v; 98 %; Sigma-Aldrich, USA), a selective inhibitor of inducible NOS (iNOS), according to established protocols. Inducible NOS (iNOS) activity was calculated as the difference between total NOS and cNOS activities. Protein

concentrations were measured using the Biuret method and used to normalize enzyme activities. NOS coupling efficiency was evaluated by calculating the cNOS coupling index, defined as the ratio of cNOS activity to NADPH-dependent superoxide production rate, reflecting the balance between nitric oxide and superoxide generation by NOS isoforms.

Peroxynitrite concentrations, expressed as peroxynitrites of alkali and alkaline-earth metals, were determined spectrophotometrically based on their oxidative reaction with potassium iodide (≥ 99.0 %; Sigma-Aldrich, USA) in 0.2 M phosphate buffer (pH 7.0), according to a standardized method [10].

Statistical analyses were performed using Microsoft Excel with the Real Statistics 2019 add-in. Data normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. Results are presented as the mean \pm standard error of the mean (SEM). For datasets with a normal distribution, group comparisons were conducted using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by pairwise comparisons with Student's t-test for independent samples and Tukey's honestly significant difference (HSD) post hoc test. To control for type I error associated with multiple comparisons, the Dunn-Šidák correction was applied. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Combined exposure to SPS and surgical trauma led to a pronounced increase in $O_2^{\bullet-}$ generation in rat liver tissue, reflecting robust activation of multiple oxidative pathways (Table 1). In Group 2, $O_2^{\bullet-}$ production associated with endoplasmic reticulum-linked systems and NOS was elevated by 69.7 % compared with intact controls ($p < 0.001$). Mitochondrial electron transport chain-derived $O_2^{\bullet-}$ formation increased by 72.3 % ($p < 0.001$), while activity of phagocytic NADPH oxidase nearly doubled, rising by 97.6 % relative to control values ($p < 0.001$). Collectively, these results indicate extensive activation of both intracellular and membrane-bound ROS-generating systems in response to the combined psychological and surgical stress load.

Administration of the water-soluble form of quercetin (Group 3) markedly attenuated stress-induced oxidative alterations in liver tissue. Specifically, $O_2^{\bullet-}$ production associated with endoplasmic reticulum-linked systems and NOS in liver homogenates was reduced by 39.7 % compared with Group 2 values ($p < 0.001$). Mitochondrial electron transport chain-derived $O_2^{\bullet-}$ generation declined by 14.0 % ($p < 0.001$), approaching control levels. Quercetin treatment was found to significantly suppress the phagocytic NADPH oxidase-dependent component of $O_2^{\bullet-}$ production by 22.2 % relative to the untreated stress group ($p < 0.001$).

Resveratrol administration (Group 4) also exerted a pronounced antioxidant effect, although of slightly lower magnitude. In this group, $O_2^{\bullet-}$ generation from endoplasmic reticulum-associated systems and NOS decreased by 34.5 % compared with Group 2 ($p < 0.001$), while mitochondrial electron transport chain-dependent $O_2^{\bullet-}$ production was reduced by 11.3 % ($p < 0.001$). Furthermore, resveratrol significantly attenuated phagocytic NADPH oxidase-mediated superoxide $O_2^{\bullet-}$ formation by 17.0 % relative to the untreated SPS + surgery group ($p < 0.001$).

Table 1. Effect of polyphenols on the superoxide anion radical production (nmol/s per g) in the liver of rats exposed to single prolonged stress and subsequent laparotomy, M \pm SEM

Sources of superoxide anion radical generation	Control rats, n = 7	SPS + subsequent laparotomy, n = 7	Administration of polyphenols after induction of SPS and laparotomy		
			Water-soluble form of quercetin, n = 7	Resveratrol, n = 7	Water-soluble form of quercetin + resveratrol, n = 7
Endoplasmic reticulum and NOS	17.59 \pm 0.33	29.85 \pm 0.28*	17.99 \pm 1.01**	19.56 \pm 0.52* ^{##}	18.16 \pm 0.28 ^{##}
Mitochondria	19.58 \pm 0.41	33.74 \pm 0.20*	29.02 \pm 1.07* ^{##}	29.92 \pm 0.56* ^{##}	19.96 \pm 0.42 ^{##}
Phagocytic NADPH oxidase	2.05 \pm 0.04	4.05 \pm 0.04*	3.15 \pm 0.18 ^{##}	3.36 \pm 0.07* ^{##}	2.21 \pm 0.04 ^{##}

*: p < 0.05 compared to findings in the control group; **: p < 0.05 compared to findings in the rats of Group 2; #: p < 0.05 compared to findings in the rats of Group 3; &#: p < 0.05 compared to findings in the rats of Group 4.

Administration of the combined polyphenol regimen comprising water-soluble quercetin and resveratrol (Group 5) resulted in the most pronounced suppression of stress-induced O₂^{•-} overproduction in hepatic tissue. Specifically, O₂^{•-} generation associated with endoplasmic reticulum-linked redox systems and NOS was reduced by 39.2 % compared with the SPS + laparotomy group (Group 2) and by 24.2 % relative to resveratrol monotherapy (Group 4) (both p < 0.001), with values no longer differing significantly from those of intact controls.

Mitochondrial electron transport chain-derived O₂^{•-} production was nearly completely normalized following the combined treatment. This parameter did not differ significantly from control values and was markedly lower than those observed after quercetin or resveratrol monotherapy, by 31.2 % and 33.3 %, respectively (both p < 0.001), indicating a superior efficacy of the combined intervention in restoring mitochondrial redox homeostasis.

Similarly, phagocytic NADPH oxidase-dependent O₂^{•-} generation was markedly suppressed following combined polyphenol administration. The resulting values closely approximated those of the control group and were 45.4 % lower than in the SPS + laparotomy group, as well as 29.8 % and 34.2 % lower than in the quercetin- and resveratrol-treated groups, respectively (all p < 0.001).

Overall, the combined administration of water-soluble quercetin and resveratrol demonstrated a synergistic antioxidant effect, providing more effective suppression of superoxide production from multiple cellular sources than either compound alone. These findings indicate enhanced protection against oxidative stress in hepatic tissue under conditions of combined psychological and surgical stress.

The combined application of SPS and surgical injury led to marked activation of NOS pathways in rat liver tissue, consistent with the development of pronounced nitrosative stress (Table 2). In Group 2, total NOS activity was elevated by 127 % compared to control animals (p < 0.001), indicating a substantial increase in overall NO generation. This effect was primarily driven by a robust induction of iNOS, whose activity exceeded control values by 175 % (p < 0.001). Conversely, cNOS activity was profoundly reduced, showing a 77.8 % decrease compared to controls (p < 0.001).

As a result of these opposing alterations, the cNOS coupling index, an indicator of efficient electron transfer and physiological

NO synthesis, decreased 6.8-fold compared with control values (p < 0.001), reflecting a pronounced shift toward NOS uncoupling and pro-oxidant enzyme behavior. In parallel, hepatic levels of peroxynitrites of alkali and alkaline-earth metals, which represent stable end products of O₂^{•-}-NO interactions, increased by 65.4 % compared with control values (p < 0.001), providing further evidence of excessive ROS formation under conditions of combined psychological and surgical stress.

Administration of the water-soluble form of quercetin (Group 3) markedly alleviated SPS- and surgery-induced disturbances in hepatic NO metabolism. Total NOS activity declined by 40.5 % compared with Group 2 (p < 0.001), primarily due to a pronounced reduction in iNOS activity (-43.4 %, p < 0.001) accompanied by a partial restoration of cNOS activity (+118 %, p < 0.02). Consistent with these changes, the cNOS coupling index increased by 233 % relative to untreated stressed animals (p < 0.001), indicating substantial restoration of NOS coupling and redox efficiency. In parallel, hepatic peroxynitrite levels decreased by 18.0 % compared to Group 2 (p < 0.001), reflecting attenuation of nitrosative stress and improved redox homeostasis in liver tissue.

A comparable protective pattern was observed following resveratrol administration (Group 4). Total NOS activity was reduced by 43.4 % relative to Group 2 (p < 0.001), driven by significant suppression of iNOS activity (-46.5 %, p < 0.001) and partial recovery of cNOS function (+118 %, p < 0.05). The cNOS coupling index increased 3-fold compared with untreated SPS-exposed rats (p < 0.01), indicating improved enzymatic coupling and NO bioavailability. Concurrently, peroxynitrite content in hepatic tissue declined by 17.7 % versus Group 2 (p < 0.001), confirming effective mitigation of nitrosative stress.

Administration of the combined polyphenol treatment consisting of water-soluble quercetin and resveratrol (Group 5) produced the most pronounced normalization of NO metabolism in hepatic tissue following SPS and laparotomy (Table 2). Total NOS activity in this group did not differ significantly from control values and was 54.7 % lower than in untreated SPS-exposed rats (p < 0.001). Importantly, total NOS activity was also significantly reduced compared with animals receiving either quercetin or resveratrol alone by 23.9 % (p < 0.01) and 19.9 % (p < 0.02), respectively, indicating a superior regulatory effect of the combined intervention.

Table 2. Effect of polyphenols on the reactive nitrogen species formation in the liver of rats exposed to single prolonged stress and subsequent laparotomy (M ± SEM)

Parameter, units of measurement	Control rats, n = 7	SPS + subsequent laparotomy, n = 7	Administration of polyphenols after induction of SPS and laparotomy		
			Water-soluble form of quercetin, n = 7	Resveratrol, n = 7	Water-soluble form of quercetin + resveratrol, n = 7
Total NOS activity, μmol (NO ₂ -) / min per g of protein	3.82 ± 0.28	8.70 ± 0.23*	5.18 ± 0.21* ^{***}	4.92 ± 0.22* ^{***}	3.94 ± 0.27** ^{*,&,#}
cNOS activity, μmol (NO ₂ -) / min per g of protein	0.72 ± 0.06	0.16 ± 0.04*	0.35 ± 0.05* ^{***}	0.35 ± 0.06* ^{***}	0.73 ± 0.15** ^{*,&,#}
iNOS activity, μmol (NO ₂ -) / min per g of protein	3.10 ± 0.24	8.54 ± 0.20*	4.83 ± 0.19* ^{***}	4.57 ± 0.21* ^{***}	3.21 ± 0.16** ^{*,&,#}
cNOS coupling index	0.041 ± 0.003	0.006 ± 0.001*	0.020 ± 0.003* ^{***}	0.018 ± 0.003* ^{***}	0.040 ± 0.008** ^{*,&,#}
Peroxynitrites concentration, μmol/g	1.91 ± 0.06	3.16 ± 0.04*	2.59 ± 0.06* ^{***}	2.60 ± 0.06* ^{***}	1.96 ± 0.04** ^{*,&,#}

*: p < 0.05 compared to findings in the control group; **: p < 0.05 compared to findings in the rats of Group 2; &: p < 0.05 compared to findings in the rats of Group 3; #: p < 0.05 compared to findings in the rats of Group 4.

This normalization was accompanied by a complete restoration of cNOS activity, which was statistically indistinguishable from control levels and 108 % higher than the values observed in both monotherapy groups (p < 0.05). In parallel, iNOS activity was markedly suppressed, reaching levels close to those in control rats and remaining significantly lower than in Groups 3 and 4 by 33.5 % and 29.8 %, respectively (both p < 0.001).

As a consequence of these coordinated effects, the cNOS coupling index was fully restored, matching control values and significantly exceeding those observed following individual polyphenol administration (p < 0.001), indicating effective restoration of NOS coupling and physiological NO synthesis.

Consistent with the improvement in redox homeostasis, hepatic peroxynitrite concentrations in Group 5 declined to levels comparable with control rats and were 38.0 % lower than in the SPS + laparotomy group (p < 0.001). Moreover, peroxynitrite levels were significantly reduced compared with quercetin or resveratrol monotherapy by 24.3 % and 24.6 %, respectively (both p < 0.001).

Collectively, these findings demonstrate that combined quercetin and resveratrol administration confers superior protection against nitrosative stress, effectively restoring NOS homeostasis and limiting reactive nitrogen species accumulation in the liver under conditions of prolonged psychological stress and surgical trauma.

Discussion

The present study demonstrates that the combination of prolonged psychological stress and surgical trauma induces a profound oxidative-nitrosative imbalance in rat liver tissue, characterized by excessive ROS / RNS generation, mitochondrial dysfunction, and marked dysregulation of NOS activity. These findings reinforce the concept that PTSD-like stress states, when superimposed on physical injury, act as potent amplifiers of sys-

temic redox pathology, extending far beyond the central nervous system and significantly affecting metabolically active peripheral organs such as the liver [11,12].

Our results show that SPS followed by laparotomy markedly activates multiple hepatic sources of O₂^{•-} production, including mitochondrial electron transport chain components, endoplasmic reticulum-associated redox systems, NOS, and phagocytic NADPH oxidase. This observation is consistent with our previous findings showing that psychological stress and surgical injury promote mitochondrial ROS leakage and activate NADPH oxidase, whereas their combination elicits a synergistic response that results in sustained oxidative stress in rat cardiac tissue [13]. Excessive ROS generation at the mitochondrial level is particularly detrimental, as it disrupts ATP synthesis, promotes mitochondrial permeability transition, and sensitizes hepatocytes to inflammatory damage [14].

In parallel with oxidative stress, the present study revealed pronounced activation of nitrosative pathways, evidenced by a strong induction of inducible NOS, suppression of constitutive NOS activity, severe uncoupling of NOS isoforms, and accumulation of peroxynitrites. Such a shift toward iNOS-dominant NO production and NOS uncoupling is a recognized hallmark of stress- and inflammation-driven liver injury [15]. Peroxynitrite formation, resulting from the rapid reaction between NO and O₂^{•-}, further exacerbates cellular damage through protein nitration, lipid peroxidation, and inactivation of mitochondrial enzymes [16]. The observed reduction in the cNOS coupling index in stressed and surgically injured rats indicates a transition of NOS from a physiological signaling enzyme to a pro-oxidant source, thereby reinforcing the oxidative-nitrosative vicious cycle.

Administration of water-soluble quercetin or resveratrol alone significantly attenuated both oxidative and nitrosative stress markers, confirming their well-documented hepatoprotective properties. Quercetin reduced O₂^{•-} production from multiple intracellular sources and partially restored NOS coupling, likely through suppression of pro-inflammatory signaling and direct

radical-scavenging activity [6,8]. Resveratrol exerted comparable effects, which may be attributed to its ability to enhance mitochondrial function, activate AMP-activated protein kinase and sirtuin-1 pathways, and upregulate endogenous antioxidant defenses [7]. These findings are in line with previous studies demonstrating that each compound independently mitigates oxidative stress and improves NO bioavailability in models of metabolic and inflammatory liver injury [5,17,18].

Importantly, the combined administration of quercetin and resveratrol exerted the most pronounced hepatoprotective effect, clearly exceeding the efficacy of either polyphenol used alone. This combined intervention almost completely normalized mitochondrial $O_2^{\bullet-}$ generation, fully restored cNOS activity and its coupling, and reduced hepatic peroxynitrite accumulation to levels indistinguishable from those of intact animals. Such a pattern indicates a synergistic rather than merely additive interaction between quercetin and resveratrol in limiting oxidative-nitrosative stress under conditions of prolonged psychological stress and surgical trauma.

The enhanced efficacy of the combined treatment may be explained by the synergistic actions of the two polyphenols. Quercetin predominantly suppresses pro-oxidant and pro-inflammatory pathways and directly scavenges reactive oxygen species, whereas resveratrol improves mitochondrial function, optimizes redox signaling, and stimulates endogenous antioxidant defenses [6,7]. Acting in concert, these mechanisms more effectively interrupt the self-amplifying ROS / RNS cascade and promote stabilization of hepatic redox homeostasis following stress-induced injury.

Consistent with this interpretation, previous experimental studies in metabolic and inflammatory disease models have demonstrated that combined quercetin and resveratrol therapy provides superior protection against oxidative damage, metabolic dysregulation, and tissue injury compared with monotherapy. In experimental models of diabetes, cotreatment with quercetin and resveratrol more effectively reduced hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, and tissue injury while preserving hepatic metabolic enzyme activity and pancreatic β -cell integrity, highlighting a clear synergistic interaction between these polyphenols [19]. Together with our findings, these data support the concept that combined polyphenol administration represents a rational and pathogenetically grounded strategy for mitigating hepatic oxidative-nitrosative stress associated with severe psychogenic stress and surgical trauma.

The observed normalization of NOS coupling under combined treatment is of particular importance. Restoration of cNOS function not only limits $O_2^{\bullet-}$ generation from uncoupled cNOS but also preserves physiological NO signaling, which is essential for hepatic microcirculation, mitochondrial respiration, and cytoprotection [20]. By simultaneously suppressing iNOS overactivation and restoring cNOS-derived NO synthesis, the quercetin-resveratrol combination effectively shifts NO metabolism from a cytotoxic to a regulatory profile.

From a translational perspective, these findings are highly relevant. Liver dysfunction is a common complication in patients experiencing severe psychological stress and trauma, including those undergoing surgery after combat-related or civilian injuries.

The present results suggest that combined polyphenol-based interventions may offer a promising adjunctive strategy for limiting stress-associated hepatic injury by targeting both oxidative and nitrosative pathways. Importantly, the use of a water-soluble quercetin formulation likely enhanced bioavailability and tissue distribution, further contributing to the observed efficacy [21].

Several limitations should be acknowledged. The study did not directly assess molecular signaling pathways such as NF- κ B, Nrf2, SIRT1, or AMPK, which are known targets of quercetin and resveratrol. Therefore, mechanistic interpretations regarding transcriptional regulation remain inferential and based on established literature. In addition, only a single dose and treatment duration were evaluated; future studies should explore dose-response relationships and longer-term outcomes. Nevertheless, the consistent normalization of multiple independent redox and NOS-related parameters strongly supports the robustness of the observed protective effects.

Conclusions

Combined administration of quercetin and resveratrol provides superior protection compared with either compound alone, leading to near-complete normalization of mitochondrial $O_2^{\bullet-}$ production, full restoration of cNOS activity and coupling, and marked reduction of peroxynitrite accumulation. These findings indicate a synergistic interaction between the two polyphenols in restoring hepatic redox and nitric oxide homeostasis.

Prospects for further research. Future studies should focus on direct molecular validation of the signaling pathways involved (e. g., NF- κ B, Nrf2, SIRT1, and AMPK), evaluation of dose-response relationships and long-term outcomes, and assessment of functional hepatic parameters. Investigating the effects of combined quercetin and resveratrol therapy in clinically relevant models and exploring its translational potential in stress- and trauma-associated liver dysfunction are also warranted.

Funding

This study was conducted as part of the research project "High- and low-intensity phenotypes of systemic inflammatory response: molecular mechanisms and new medical technologies for their prevention and correction", state registration No. 0124U000092 (2024–2028) carried out at the Poltava State Medical University.

Information about the authors:

Riabushko R. M., MD, PhD, Doctoral (DSc) Student of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-5073-9095

Kostenko H. V., PhD student of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0002-6361-9305

Akimov O. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4958-3695

Kostenko V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3965-1826

Відомості про авторів:

Рябушко Р. М., канд. мед. наук, докторант каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.

Костенко Г. В., аспірант каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.

Акімов О. Є., д-р філософії, доцент закладу вищої освіти, каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.

Костенко В. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.



Віталій Костенко (Vitalii Kostenko)
v.kostenko@pdmu.edu.ua

References

- Karatzias T, Shevlin M, Ben-Ezra M, McElroy E, Redican E, Vang ML, et al. War exposure, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder among parents living in Ukraine during the Russian war. *Acta Psychiatr Scand.* 2023;147(3):276-85. doi: [10.1111/acps.13529](https://doi.org/10.1111/acps.13529)
- Boiko DI, Shyrai PO, Mats OV, Karpik ZI, Rahman MH, Khan AA, et al. Mental health and sleep disturbances among Ukrainian refugees in the context of Russian-Ukrainian war: A preliminary result from online-survey. *Sleep Med.* 2024;113:342-8. doi: [10.1016/j.sleep.2023.12.004](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.12.004)
- Taran OV, Solovyova NV, Kostenko VO. [Effect of laparotomy and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response on metabolic disorders in rats]. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2022;68(3):35-43. Ukrainian. doi: [10.15407/fz68.03.035](https://doi.org/10.15407/fz68.03.035)
- Mooli R, Mukhi D, Ramakrishnan SK. Oxidative Stress and Redox Signaling in the Pathophysiology of Liver Diseases. *Compr Physiol.* 2022;12(2):3167-92. doi: [10.1002/cphy.c200021](https://doi.org/10.1002/cphy.c200021)
- Frenkel Y, Cherno V, Kostenko H, Kostenko V. Resveratrol attenuates the development of nitro-oxidative stress in the liver of rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2023;30(1):48-54. Available from: <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1217/780>
- Boo HJ, Yoon D, Choi Y, Kim Y, Cha JS, Yoo J. Quercetin: Molecular Insights into Its Biological Roles. *Biomolecules.* 2025;15(3):313. doi: [10.3390/biom15030313](https://doi.org/10.3390/biom15030313)
- Ren ZQ, Zheng SY, Sun Z, Luo Y, Wang YT, Yi P, et al. Resveratrol: Molecular Mechanisms, Health Benefits, and Potential Adverse Effects. *MedComm (2020).* 2025;6(6):e70252. doi: [10.1002/mco2.70252](https://doi.org/10.1002/mco2.70252)
- Frenkel YD, Zyuzin VO, Cherno VS, Kostenko VO. [Effect of epigallocatechin-3-gallate and quercetin on the production of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats exposed to round-the-clock light and kept on carbohydrate-lipid diet]. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2022;68(1):20-7. Ukrainian. doi: [10.15407/fz68.01.020](https://doi.org/10.15407/fz68.01.020)
- Smail MA, Cotella EM, Martelle SE, Chambers JB, Parikh RK, Moore CE, et al. Regulation of behavioral responses to single prolonged stress in male and female rats: Role of PACAP. *Neurobiol Stress.* 2025;36:100727. doi: [10.1016/j.ynstr.2025.100727](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2025.100727)
- Akimov OY, Kostenko VO. Oksydatyvno-nitrozatyvnyi stres ta metody yoho doslidzhennia [Oxidative-nitrosative stress and methods of its research]. Lviv: Mahnoliia; 2025. Ukrainian.
- Chorniy S, Denefil O, Miroshnyk V. Features of liver structural organization in posttraumatic stress disorder. *Journal of Education, Health and Sport.* 2024;70:55689. doi: [10.12775/JEHS.2024.70.55689](https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.70.55689)
- Lawrence S, Scofield RH. Post traumatic stress disorder associated hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and physical illness. *Brain Behav Immun Health.* 2024;41:100849. doi: [10.1016/j.bbih.2024.100849](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100849)
- Ryabushko RM, Kostenko VO. [Effects of NF-κB and Nrf2 modulators on reactive oxygen and nitrogen species production in rat heart following surgical trauma under prolonged stress]. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2025;71(2):51-7. Ukrainian. doi: [10.15407/fz71.02.051](https://doi.org/10.15407/fz71.02.051)
- Jaeschke H, Ramachandran A. Central Mechanisms of Acetaminophen Hepatotoxicity: Mitochondrial Dysfunction by Protein Adducts and Oxidant Stress. *Drug Metab Dispos.* 2024;52(8):712-21. doi: [10.1124/dmd.123.001279](https://doi.org/10.1124/dmd.123.001279)
- Pérez-Torres I, Manzano-Pech L, Rubio-Ruiz ME, Soto ME, Guarner-Lans V. Nitrosative Stress and Its Association with Cardiometabolic Disorders. *Molecules.* 2020;25(11):2555. doi: [10.3390/molecules25112555](https://doi.org/10.3390/molecules25112555)
- Prolo C, Piacenza L, Radi R. Peroxynitrite: a multifaceted oxidizing and nitrating metabolite. *Curr Opin Chem Biol.* 2024;80:102459. doi: [10.1016/j.cbpa.2024.102459](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2024.102459)
- Opryshko V, Prokhach A, Akimov O, Riabushko M, Kostenko H, Kostenko V, et al. Desmodium styracifolium: Botanical and ethnopharmacological insights, phytochemical investigations, and prospects in pharmacology and pharmacotherapy. *Heliyon.* 2024;10(3):e25058. doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e25058](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25058)
- Jin D, Jin S, Zhou T, Sheng G, Gao P, Li G. Effects of Quercetin on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Food Sci Nutr.* 2025;13(12):e71358. doi: [10.1002/fsn3.71358](https://doi.org/10.1002/fsn3.71358)
- Yang DK, Kang HS. Anti-Diabetic Effect of Cotreatment with Quercetin and Resveratrol in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biomol Ther (Seoul).* 2018;26(2):130-8. doi: [10.4062/biomolther.2017.254](https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.254)
- Andrabi SM, Sharma NS, Karan A, Shahriar S, Cordon B, Ma B, et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10(30):e2303259. doi: [10.1002/adv.202303259](https://doi.org/10.1002/adv.202303259)
- Liu L, Barber E, Kellow NJ, Williamson G. Improving quercetin bioavailability: A systematic review and meta-analysis of human intervention studies. *Food Chem.* 2025;477:143630. doi: [10.1016/j.foodchem.2025.143630](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2025.143630)

Протишокова терапія при бойовій травмі на догоспітальному етапі: сучасні підходи та патофізіологічні обґрунтування

Л. М. Солтисік^{А,С,Д,Е,Ф}, І. В. Зарівна^В

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

бойова травма, геморагічний шок, догоспітальний етап, Damage Control Resuscitation, протишокова терапія.

Keywords:

combat trauma, hemorrhagic shock, prehospital care, Damage Control Resuscitation, anti-shock therapy.

Надійшла до редакції /
Received: 14.01.2026

Після доопрацювання /
Revised: 04.03.2026

Схвалено до друку /
Accepted: 09.03.2026

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

© The Author(s) 2026
This is an open access article
under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

Травматизм залишається однією з провідних причин летальності та інвалідизації у світі, а в умовах повномасштабних бойових дій в Україні набуває особливого медико-соціального значення. Масивна крововтрата та розвиток геморагічного шоку є основними чинниками смерті поранених на догоспітальному етапі, що зумовлює необхідність впровадження сучасних, патофізіологічно обґрунтованих підходів до протишокової терапії.

Мета роботи – узагальнення та патофізіологічний аналіз сучасних підходів до протишокової терапії при бойовій травмі на догоспітальному етапі відповідно до концепції Damage Control Resuscitation.

Матеріали і методи. Дослідження здійснено шляхом систематичного аналізу сучасних наукових публікацій у базах PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, а також міжнародних рекомендацій і протоколів тактичної медицини (Tactical Combat Casualty Care).

Результати. Узагальнено сучасні уявлення про патогенез геморагічного шоку при бойовій травмі з позицій концепцій так званих летальної тріади та діаманта смерті. Показано, що ранній контроль кровотечі, обмежена інфузійна терапія, гемостатична ресусцитація компонентами крові, профілактика гіпотермії, корекція гіпокальціємії та адекватне знеболювання – взаємопов'язані складові ефективної догоспітальної допомоги. Особливу увагу приділено ролі транексамової кислоти як патогенетично обґрунтованого засобу ранньої корекції травматичної коагулопатії. Обґрунтовано доцільність її введення на догоспітальному етапі, враховуючи критичну часову залежність клінічного ефекту.

Висновки. Інтеграція принципів Damage Control Resuscitation у протоколи догоспітальної допомоги при бойовій травмі дає змогу зменшити частоту декомпенсації, знизити летальність і покращити результати наступних етапів лікування та медичної евакуації. Розвиток військової медицини має бути спрямований на стандартизацію та практичну реалізацію комплексних протишовкових алгоритмів, враховуючи умови бойових дій.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 129-134

Anti-shock therapy for combat trauma in the pre-hospital setting: modern approaches and pathophysiological rationales

L. M. Soltysik, I. V. Zarivna

Trauma remains one of the leading causes of mortality and long-term disability worldwide, and in the context of ongoing full-scale hostilities in Ukraine has acquired exceptional medical, and social significance. Massive hemorrhage and the development of hemorrhagic shock are the main causes of death among the wounded during, underscoring the need for contemporary, pathophysiologically grounded approaches to anti-shock therapy.

The aim of this work is to summarize and provide a pathophysiological analysis of modern approaches to pre-hospital anti-shock therapy for combat trauma, in accordance with the Damage Control Resuscitation concept.

Materials and methods. The study was based on a systematic review and critical analysis of current scientific publications from PubMed, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library, as well as international tactical medicine guidelines, including the Tactical Combat Casualty Care recommendations.

Results. Modern concepts of the pathogenesis of hemorrhagic shock in combat trauma are summarized through the lens of the "lethal triad" and the expanded "diamond of death". It is demonstrated that early hemorrhage control, restricted fluid therapy, hemostatic resuscitation with blood components, prevention of hypothermia, correction of hypocalcemia, and adequate analgesia are interrelated components of effective prehospital care. Particular emphasis is placed on the role of tranexamic acid as a pathogenetically justified agent for early correction of traumatic coagulopathy. The rationale for its administration at the prehospital stage is substantiated, taking into account the critical time-dependence of its clinical efficacy.

Conclusions. Integration of Damage Control Resuscitation principles into prehospital care protocols for combat trauma reduces physiological decompensation, lowers mortality, and improves outcomes at subsequent stages of treatment and medical evacuation. Further advancement of military medicine should focus on the standardization and practical implementation of comprehensive anti-shock algorithms adapted to the realities of combat operations.

Modern medical technology. 2026;18(2):129-134

Глобальною проблемою охорони здоров'я та однією з провідних причин інвалідності й летальності залишається травматизм. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 4,4 млн людей у світі помирають від травм щороку. До найпоширеніших причин летальності внаслідок травм належать дорожньо-транспортні пригоди, падіння, самогубство, утоплення, а також травми, пов'язані з воєнними конфліктами [1].

В умовах повномасштабного вторгнення росії в Україну проблема травматизму загострилася. Бойові дії та збройна агресія призводять до масових втрат серед військових і цивільного населення, зростає кількість поранених, а також руйнувань об'єктів критичної інфраструктури, що суттєво ускладнює надання необхідної медичної допомоги. За оновленими даними Моніторингової місії ООН з прав людини, станом на листопад 2025 року кількість задокументованих жертв серед цивільного населення перевищує 53 тис. осіб, з них понад 14 тис. загинили і понад 38 тис. поранених, серед них є діти. За оцінками міжнародних експертів, фактичні показники, ймовірно, є значно вищими [2].

Разом із тим, за офіційною заявою Президента України, від початку вторгнення загинули понад 46 тис. українських військових, а близько 380 тис. зазнали поранень [3]. Такі масштаби втрат свідчать про безпрецедентний рівень травматизму, який потребує удосконалення системи надання медичної допомоги, розробки сучасних методів евакуації постраждалих і впровадження ефективних реабілітаційних програм.

У цих умовах особливої уваги потребує розвиток військової медицини, оскільки саме вона забезпечує своєчасну й ефективну допомогу пораненим у зоні бойових дій. Високий рівень травматизму серед військовослужбовців формує нові клінічні виклики, пов'язані з тяжкістю ушкоджень, обмеженими ресурсами на місці події та необхідністю швидкої стабілізації стану постраждалого.

Саме тому протягом останніх років у сфері військової медицини відбувається значний прогрес, спрямований на оптимізацію алгоритмів надання допомоги, удосконалення підходів до первинного ведення поранених на догоспітальному етапі та впровадження стратегії контролю ушкоджень. Незважаючи на ці досягнення, однією з основних причин летальності серед поранених на полі бою досі залишається гіповолемічний шок, етіопатогенез якого при бойовій травмі має мультифакторний характер, що найчастіше зумовлений масивною крововтратою, гіпоксією, травматичним ушкодженням тканин, інфекційно-запальною реакцією або комбінацією цих факторів [4].

Відповідно до сучасної концепції Damage Control Resuscitation, провідною ланкою у патогенезі бойової травми і тяжкої неконтрольованої кровотечі є «летальна тріада», що характеризується гіпотермією, ацидозом і коагулопатією.

Останнім часом до цієї концепції додано гіпокальціємію, й у такий спосіб розширено до поняття «діаманта смерті». Його визначають як комплекс із чотирьох взаємопов'язаних компонентів, що посилюють один одного і призводять до поглиблення гемодинамічної нестабільності та дисфункції органів і систем [5].

У цьому контексті особливого значення набуває рання протишокова терапія на догоспітальному етапі як критично важлива ланка ланцюга виживання, оскільки саме в перші хвилини після поранення формуються ключові патофізіологічні механізми, що визначають перебіг геморагічного шоку й ефективність лікувально-евакуаційних заходів. У зв'язку з цим актуальним є узагальнення сучасних наукових даних та аналіз підходів до протишокової терапії при бойовій травмі з позицій патофізіології геморагічного шоку, зокрема в межах концепції Damage Control Resuscitation.

Мета роботи

Узагальнення та патофізіологічний аналіз сучасних підходів до протишокової терапії при бойовій травмі на догоспітальному етапі відповідно до концепції Damage Control Resuscitation.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили систематичний огляд та аналіз клінічних рекомендацій і сучасних публікацій, що індексуються у міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Cochrane Library, а також міжнародних протоколів з тактичної медицини (Tactical Combat Casualty Care) щодо контролю ушкоджень (Damage Control Resuscitation).

Результати

Концепція Damage Control Resuscitation сформувалася як результат багаторічного досвіду військової медицини та характеризує сучасні підходи до ведення пацієнтів із тяжкою травмою [6]. Її передумови почали формуватися ще під час В'єтнамської війни у 1960–1970-х роках, коли для хірургів стало очевидним, що тривалі оперативні втручання та неконтрольована інфузійна терапія у гемодинамічно нестабільних поранених пацієнтів суттєво підвищують рівень летальності.

Феномен так званої летальної тріади, тобто поєднання гіпотермії, коагулопатії та метаболічного ацидозу, залишався ключовою проблемою, що різко погіршувала прогноз у тяжко поранених. Кожен із компонентів тріади потенціював патологічні механізми один одного: гіпотермія поглиблювала коагулопатію, порушення згортання спричиняло кровотечу, а ацидоз, що прогресував, знижував ефективність серцево-су-

динної системи та погіршував тканинну перфузію. У результаті ці процеси формували хибне коло, що швидко призводило до декомпенсації та смерті, навіть за умов своєчасного хірургічного втручання [5, 7].

У 1980–1990-х роках у військовій і цивільній хірургії поступово сформувалося розуміння того, що традиційні підходи до ведення тяжко травмованих пацієнтів недостатньо ефективні у перші, найгостріші години після поранення. Саме тоді запроваджено парадигму *Damage Control Surgery*, у межах якої рекомендовано більш прагматичні заходи: короткі втручання, спрямовані на збереження життя, стабілізація стану та лише після цього – остаточне відновлення анатомічних структур. Застосування поетапних дій у комбінації зі швидкими тимчасовими втручаннями та інтенсивною інфузійною терапією дійсно сприяли зменшенню смертності критичних пацієнтів із травмою [8].

Втім, як показав досвід, лише хірургічних рішень недостатньо. Супутня протишокова терапія залишається обмежувальним фактором ефективності *Damage Control Surgery*, оскільки масивна крововтрата неминуче призводить до формування так званої летальної тріади, до якої нині обґрунтовано додають гіпокальціємію [9]. Розуміння критичної ролі летальної тріади та її взаємно пов'язаних механізмів стало підґрунтям для перегляду підходів до комплексного ведення пацієнтів із політравмою [10].

На початку 2000-х років, спираючись на воєнний досвід в Іраку та в Афганістані, сформовано сучасну стратегію *Damage Control Resuscitation*, яка поєднувала ранній контроль джерела кровотечі, збалансовану інфузійну терапію та профілактику патофізіологічних порушень, що призводять до декомпенсації [11]. Визначальним аспектом стало те, що реанімаційні заходи мають починатись якомога раніше (ще на полі бою) і бути спрямованими передусім на запобігання розвитку летальної тріади – коагулопатії, ацидозу, гіпотермії. З додаванням гіпокальціємії концепція трансформувалася у так званий діамант смерті, що підтверджує критичну роль кальцію в роботі серцево-судинної системи та згортанні крові. Саме такий підхід став підґрунтям для сучасних протоколів тактичної медицини, насамперед *Tactical Combat Casualty Care (TCCC)* [12].

Розвиток концепції *Damage Control Resuscitation* сприяв принциповому переосмисленню ролі догоспітального етапу як критично важливої складової ланцюга виживання при бойовій травмі [13]. У сучасних умовах саме перші хвилини та години після поранення визначають прогноз і ефективність подальших лікувально-евакуаційних заходів. Накопичений за останні роки досвід бойових дій і результати клінічних досліджень доводять, що якість первинної стабілізації пораненого має не менше значення, ніж обсяг спеціалізованої хірургічної допомоги на наступних етапах медичної евакуації [14].

Провідною ланкою протишокової терапії на догоспітальному етапі залишається ранній та ефективний контроль кровотечі, оскільки саме масивна крововтрата є основною причиною розвитку гіповолемічного шоку та смерті на полі бою. Сучасні клінічні рекомендації з тактичної медицини наголошують, що застосування механічних методів зупинки кровотечі має передувати будь-яким інфузійним втручан-

ням. Своєчасне використання турнікетів, гемостатичних пов'язок і тампонади ран дає змогу швидко обмежити втрату крові та створити умови для стабілізації гемодинаміки. Доведено, що правильне накладення турнікетів значно знижує летальність без істотного зростання частоти ішемічних ускладнень, що підтверджує їхню ключову роль у сучасних протоколах догоспітальної допомоги [15].

Паралельно з контролем кровотечі реалізується стратегія обмеженої інфузійної терапії, що є одним із базових принципів *Damage Control Resuscitation*. Відмова від агресивного введення кристалоїдних розчинів у великих об'ємах стала важливим кроком у профілактиці коагулопатії, гіпотермії та посилення тканинного набряку [16]. Сучасні підходи передбачають цільову ресусцитацію з підтриманням мінімально достатнього рівня артеріального тиску до остаточного контролю джерела кровотечі. Така тактика, відома як пермісивна гіпотензія, дає змогу зменшити ризик повторної кровотечі та водночас забезпечити адекватну перфузію життєво важливих органів. Виняток становлять поранені з тяжкою черепно-мозковою травмою, у яких цільові показники гемодинаміки потребують індивідуального підходу [17].

Особливе місце в сучасній протишоковій терапії посідає раннє застосування компонентів крові або цільної крові на догоспітальному етапі. Дані, отримані протягом останніх років, свідчать: гемостатична ресусцитація з використанням співвідношення компонентів крові, наближеного до фізіологічного, дає змогу одночасно коригувати гіповолемію, коагулопатію і тканинну гіпоксію. Використання низькотитрованої цільної крові асоційоване з кращими результатами, зокрема виживаністю, порівняно з традиційними інфузійними середниками, тому цей підхід визначено як перспективний і патофізіологічно обґрунтований у бойових умовах [18].

Важливою складовою комплексної протишокової терапії є рання корекція травматичної коагулопатії, що формується вже в перші хвилини після поранення. Гіпоперфузія, ацидоз, гіпотермія та введення факторів згортання створюють умови для порушення гемостазу, що прогресує. У цьому контексті обґрунтованим є раннє введення транексамової кислоти [19].

Транексамова кислота – синтетичний аналог лізину, що реалізує гемостатичний ефект шляхом конкурентного блокування зв'язування плазміногену з фібрином, пригнічуючи в такий спосіб надмірний фібриноліз, який є характерним для ранньої фази шоку. У пацієнтів із бойовою травмою активація фібринолізу відбувається вже в перші хвилини після ушкодження та асоціюється з гіпоперфузією тканин, ендотеліальною дисфункцією та системною запальною відповіддю. Неконтрольований фібриноліз призводить до швидкої дестабілізації сформованого тромбу, прогресування кровотечі та посилення коагулопатії, що значно погіршує прогноз. У цьому контексті раннє введення транексамової кислоти визначають не як допоміжний, а як патогенетично обґрунтований елемент протишокової терапії [20].

Результати досліджень *CRASH-2* та *MATTERs* підтвердили, що введення транексамової кислоти протягом години після травми суттєво знижує рівень летальності від масивної крововтрати, а ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень залишається низьким [21].

Ефективність препарату критично залежить від часу: найкращого терапевтичного ефекту досягають у разі введення впродовж 60 хвилин, а введення після трьох годин є недоцільним або навіть може зашкодити. Це зумовлює необхідність надання антифібринолітичної допомоги саме на догоспітальному етапі [22].

Особливістю застосування транексамової кислоти в умовах бойових дій є її фармакологічна стабільність, простота введення та можливість імплементації у стандартизовані алгоритми тактичної медицини. Препарат можна вводити внутрішньовенно та внутрішньокістково, що є критично важливим у ситуаціях обмеженого венозного доступу. Стандартна рекомендована доза на догоспітальному етапі становить 2 г транексамової кислоти, введеної повільно, з подальшим продовженням інфузії або повторним введенням на наступних етапах медичної евакуації за показаннями. Така схема добре узгоджується з концепцією Damage Control Resuscitation і не потребує складного лабораторного моніторингу в польових умовах [12,23].

У клінічному аспекті ключовою перевагою транексамової кислоти є її здатність стабілізувати гемостатичний баланс без поглиблення інших компонентів так званого діаманта смерті. На відміну від надмірної інфузійної терапії, транексамова кислота не спричиняє гіпотермію чи гемодилуцію, а її застосування у поєднанні з гемостатичною ресусcitaцією компонентами крові потенціює ефект раннього контролю кровотечі. Крім того, за сучасними даними, транексамова кислота може опосередковано зменшувати вираженість запальної відповіді та ендотеліального ушкодження, а отже перспективним є її ширше застосування в комплексному лікуванні тяжкої травми [24].

Не менш значущою проблемою залишається гіпотермія, що є одним із ключових елементів протишокової терапії. Умови бойових дій, тривала евакуація та контакт пораненого з холододивним агентом призводять до швидкого зниження температури тіла, що негативно впливає на коагуляційний каскад і серцево-судинну систему. Тому активну профілактику гіпотермії шляхом зігрівання постраждалого, використання термоізоляційних матеріалів і підігрітих інфузійних розчинів визначають як обов'язковий елемент протишовкових заходів на догоспітальному етапі [25].

У сучасних дослідженнях також акцентують на ролі гіпокальціємії як важливого, але протягом тривалого часу недооціненого компонента патогенезу геморагічного шоку. Масивна крововтрата й трансфузія компонентів крові, які містять цитрат, призводять до зниження рівня іонізованого кальцію, що негативно позначається на скоротливості міокарда, судинному тонусі й ефективності згортання крові. Рання корекція гіпокальціємії дає змогу поліпшити стабільність гемодинаміки та зменшити ризик прогресування діаманта смерті, що робить цей компонент невід'ємною частиною сучасної протишовкової терапії [26].

Важливою складовою комплексного підходу до стабілізації поранених є адекватне знеболювання. Виражений больовий синдром індукує симпатоадреналову відповідь, що призводить до тахікардії, зростання споживання кисню та посилення метаболічного стресу. Використання сучасних

аналгетичних стратегій, що враховують гемодинамічний стан пацієнта, дає змогу не просто покращити суб'єктивний стан пораненого, а сприяє стабілізації системної відповіді організму на травму [27].

Отже, сучасна протишокова терапія на догоспітальному етапі при бойовій травмі є багатокомпонентною, патофізіологічно обґрунтованою та поетапною. Вона спрямована не лише на тимчасове підтримання гемодинаміки, але й на активне запобігання розвитку ключових механізмів декомпенсації, що визначають високий рівень летальності. Інтеграція принципів Damage Control Resuscitation у практику догоспітальної допомоги сприяє суттєвому підвищенню виживаності поранених та дає змогу оптимізувати результати наступних етапів медичної евакуації та лікування.

Висновки

1. Результати аналізу сучасних наукових даних і клінічних рекомендацій дали підстави зробити висновок, що протишокову терапію при бойовій травмі на догоспітальному етапі слід визначати як ключовий елемент системи виживання поранених, і ґрунтуватися вона має на принципах Damage Control Resuscitation. Саме перші хвилини та години після поранення є критичними для формування прогнозу, а якість первинної стабілізації визначає ефективність наступних лікувально-евакуаційних заходів.

2. Провідною причиною розвитку шоку та летальності на полі бою залишається масивна крововтрата, що зумовлює необхідність пріоритетного та раннього контролю кровотечі з застосуванням механічних методів гемостазу ще до початку інфузійної терапії. Відмова від агресивної кристалоїдної ресусcitaції на користь обмеженої, цільової інфузійної стратегії дає змогу зменшити ризик поглиблення коагулопатії, гіпотермії та метаболічного ацидозу, що формують основу так званих летальної тріади та діаманта смерті.

3. Важливою складовою сучасної протишовкової терапії є рання гемостатична ресусcitaція з використанням компонентів крові або цільної крові, що забезпечує одночасну корекцію гіповолемії, коагулопатії та тканинної гіпоксії. Такий підхід патофізіологічно обґрунтований і має переваги щодо виживаності поранених порівняно з традиційними інфузійними середниками, особливо в умовах бойових дій.

4. Окреме значення в комплексі догоспітальних протишовкових заходів має раннє застосування транексамової кислоти як засобу патогенетичної корекції травматичної коагулопатії. Висока ефективність препарату при введенні в першу годину після травми та чітка часова залежність клінічного ефекту обґрунтовують необхідність його інтеграції у стандартизовані алгоритми тактичної медицини. Простота застосування, фармакологічна стабільність і можливість введення внутрішньовенно або внутрішньокістково роблять транексамову кислоту важливим інструментом догоспітальної допомоги в умовах обмежених ресурсів.

5. Комплексний підхід до протишовкової терапії також передбачає активну профілактику та корекцію гіпотермії, раннє виявлення й лікування гіпокальціємії, а також адекватне знеболювання, враховуючи гемодинамічний статус пораненого.

Синергічне поєднання цих заходів дає змогу впливати на ключові патофізіологічні механізми декомпенсації та перервати каскад подій, що призводять до розвитку тяжкого шоку та поліорганної недостатності.

6. Сучасні стандарти протишокової терапії при бойовій травмі на догоспітальному етапі мають ґрунтуватися на ранньому, агресивному контролі кровотечі, гемостатичній ресусcitaції, своєчасному застосуванні транексамової кислоти та профілактиці компонентів так званого діаманта смерті. Наступне впровадження цих принципів у практику військової медицини, їх адаптація до реальних умов бойових дій і систематичне навчання медичного персоналу є необхідною умовою зниження летальності та покращення результатів лікування поранених.

Перспективи подальших досліджень передбачають оцінювання безпеки застосування транексамової кислоти, зокрема ризику тромботичних ускладнень у пацієнтів із тяжкою травмою та супутньою патологією, а також на визначення груп хворих, які отримують найбільшу користь від її застосування.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Солтисик Л. М., старша викладачка каф. медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1357-0208

Зарівна І. В., викладачка каф. медицини катастроф та військової медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0113-9496

Information about the authors:

Soltysik L. M., MD, Senior Lecturer of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
Zarivna I. V., MD, Lecturer at the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.



Леся Солтисик (Lesia Soltysik)
lesiasoltysik@gmail.com

References

- Injuries and violence [Internet]. Who.int. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/injuries-and-violence>
- United Nations Human Rights Monitoring Mission in Ukraine. Protection of civilians in armed conflict Ukraine: October 2025 update. Kyiv: OHCHR; 2025 Dec. Available from: <https://ukraine.ohchr.org/uk/reports>
- Welker K. Zelenskyy outlines his vision for peace talks, NATO's future and what he would say to Putin. Meet the Press. New York (NY): NBC News; 2025 Feb 16 Available from: <https://surl.lu/mnbtmq>
- Latif RK, Clifford SP, Baker JA, Lenhardt R, Haq MZ, Huang J, et al. Traumatic hemorrhage and chain of survival. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2023;31(1):25. doi: 10.1186/s13049-023-01088-8
- Souza LP, Ribeir P, Santos R, Moreira RF de F, Lima P, Araujo L. Damage Control Resuscitation: Evidence-based systematic review for treating traumatized patients. J Adv Med Med Res. 2024;36(6):343-9. doi: 10.9734/jamr/2024/v36i65477
- Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR 3rd, Fruchterman TM, Kauder DR, et al. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J Trauma. 1993;35(3):375-82; discussion 382-3.
- Jarrassier A, Boutonnet M, Duranteau J, Travers S, Prat N, Dubourg O, et al. Initial management of haemorrhagic war casualties: tactical priorities and innovative approaches in modern and future warfare. Crit Care. 2025;29(1):509. doi: 10.1186/s13054-025-05752-6
- Burch JM, Ortiz VB, Richardson RJ, Martin RR, Mattox KL, Jordan GL Jr. Abbreviated laparotomy and planned reoperation for critically injured patients. Ann Surg. 1992;215(5):476-83; discussion 483-4. doi: 10.1097/0000658-199205000-00010
- Mehr N, Fong E, Carl T. Citrate & Hypocalcemia in Massive Transfusion. Med Res Arch. 2025;13(8). doi: 10.18103/mra.v13i8.6869
- Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023;27(1):80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7
- Palitnoki V, Thampongsa T, Sirikun J, Owattanapanich N. Association between hypocalcemia and mortality in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. Trauma Surg Acute Care Open. 2025;10(4):e001800. doi: 10.1136/tsaco-2025-001800
- Deaton TG, Drew B, Montgomery HR, Butler FK Jr. Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines: 25 January 2024. J Spec Oper Med. 2024;24(1):100-8. doi: 10.55460/QT3B-XK5B
- Fulton II MR, Schwartzfeger S. EMS Tactical Damage Control Resuscitation Protocol. [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599525/>
- Epstein D, Radimislensky I, Lipsky AM, Minha S, Kiso S, Sagie Y, et al. Assessing the evolution of pre-hospital combat casualty care: A comparative study of two conflicts a decade apart. Am J Emerg Med. 2025;88:96-104. doi: 10.1016/j.ajem.2024.11.077
- Berry C, Gallagher JM, Goodloe JM, Dorlac WC, Dodd J, Fischer PE. Prehospital Hemorrhage Control and Treatment by Clinicians: A Joint Position Statement. Prehosp Emerg Care. 2023;27(5):544-51. doi: 10.1080/10903127.2023.2195487
- Guyette FX, Sperry JL, Peitzman AB, Billiar TR, Daley BJ, Miller RS, et al. Prehospital Blood Product and Crystalloid Resuscitation in the Severely Injured Patient: A Secondary Analysis of the Prehospital Air Medical Plasma Trial. Ann Surg. 2021;273(2):358-64. doi: 10.1097/SLA.00000000000003324
- Rahmadian R, Evlin Margaretha R, Ariusra Z, Milfiadi H. Fluid resuscitation and trauma management: Permissive hypotension, restricted volume, and beyond. J Endovasc Resusc Trauma Manag. 2024;8(3):65-73. doi: <http://doi.org/10.26676/jevtm.26617>
- Deaton TG, Auten JD, Betzold R, Butler FK Jr, Byrne T, Cap AP, et al. Fluid Resuscitation in Tactical Combat Casualty Care; TCCC Guidelines Change 21-01. 4 November 2021. J Spec Oper Med. 2021;21(4):126-37. doi: 10.55460/JYLU-4OZ8
- Chen HY, Wu LG, Fan CC, Yuan W, Xu WT. Effectiveness and safety of prehospital tranexamic acid in patients with trauma: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. BMC Emerg Med. 2024;24(1):202. doi: 10.1186/s12873-024-01119-2
- Li Y, Tian M, Zhong W, Zou J, Duan X, Si H. Prehospital tranexamic acid decreases early mortality in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2025;12:1552271. doi: 10.3389/fmed.2025.1552271
- Thomas HM, Kahf H, Bush B, Nahmias J, Lim PK. Use of tranexamic acid in trauma surgical specialties: a narrative review. World J Emerg Surg. 2025;20(1):76. doi: 10.1186/s13017-025-00649-9
- Dumas RP, Succar BE, Vella MA, Appelbaum RD, Neal MD, Dultz La, et al. The use of tranexamic acid in the management of injured patients at risk of hemorrhage: a systematic review and meta-analysis and an Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Guideline. J Trauma Acute Care Surg. 2025;99(5):785-94. doi: 10.1097/TA.0000000000004773
- Singh S, Krishna VS, Peter DK. An Insight into Damage Control Resuscitation and its Application in the Modern Battlefield: A Military Perspective. J Emerg Trauma Shock. 2025;18(3):131-7. doi: 10.4103/jets.jets_154_24
- Barrett WJ, Kaucher KA, Orpet RE, Champion EM, Goodloe JM, Fischer PE, et al. Tranexamic acid in trauma: A joint position statement and resource document of NAEMSP, ACEP, and ACS-COT. J Trauma Acute Care Surg. 2025;99(3):357-63. doi: 10.1097/TA.0000000000004727
- TCCC. Module 12: Hypothermia prevention & treatment. CoTCCC; 2024. Available from: <https://tccc.org.ua/en/guide/module-12-hypothermia-prevention-treatment-cmc>

26. Wray JP, Bridwell RE, Schauer SG, Shackelford SA, Bebart VS, Wright FL, et al. The diamond of death: Hypocalcemia in trauma and resuscitation. *Am J Emerg Med.* 2021;41:104-9. doi: [10.1016/j.ajem.2020.12.065](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.065)
27. de Grunt MN, de Jong B, Hollmann MW, Ridderikhof ML, Weenink RP. Parenteral, Non-Intravenous Analgesia in Acute Traumatic Pain-A Narrative Review Based on a Systematic Literature Search. *J Clin Med.* 2024;13(9):2560. doi: [10.3390/jcm13092560](https://doi.org/10.3390/jcm13092560)

Pathomorphological ultrastructural changes in the placenta in coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a literature review

T. V. Savchuk^{id}^{A-F}, I. V. Leshchenko^{id}^{A,C,E}

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

Keywords:

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

Ключові слова:

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

Надійшла до редакції /
Received: 21.11.2025

Після доопрацювання /
Revised: 10.03.2026

Схвалено до друку /
Accepted: 16.03.2026

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Aim. Based on the analysis of literature data, to investigate the pathomorphological and ultrastructural changes in the placenta associated with COVID-19 during pregnancy, with the identification of critical periods for fetal development.

Materials and methods. A search for original research articles was conducted in the scientometric databases PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar published between 2017 and 2025. The following search terms were used: COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, pregnancy, chorionic villi, and placental telocytes. A total of 44 publications were selected to summarize current knowledge on the issue.

Results. According to the literature, during the acute phase of COVID-19 in pregnant women, 100 % of cases showed placentitis, signs of endothelial dysfunction, damage to the microcirculatory bed, edema of the chorionic villi stroma, nuclear apoptosis, narrowing of the vascular lumen, and destructive changes in telocytes. As the post-COVID interval lengthened, manifestations of placentitis decreased and vascular lumens were restored (in cases of COVID-19 during the third trimester). In contrast, cases of infection in the second trimester were characterized by arteriosclerosis, stromal fibrosis of the villi, and delayed chorionic maturation.

Conclusions. Vertical transmission of SARS-CoV-2 from infected pregnant women to their fetuses has been demonstrated, with no established correlation between the severity of maternal illness and the extent of placental or fetal impairment. The SARS-CoV-2 virus causes endothelial dysfunction, microcirculatory disturbances, edema, and placentitis, acting as a morphogenetic factor in chorionic remodeling. The degree of placental pathomorphological changes and the consequences for the fetus were determined by the gestational age at which maternal infection occurs. The loss of regulatory control by structurally damaged telocytes over angiogenesis, vascular tone regulation, and apoptosis constitutes one of the mechanisms underlying the development of placental insufficiency.

Modern medical technology. 2026;18(2):135-139

Патоморфологічні ультраструктурні зміни плаценти при коронавірусній хворобі 2019 (COVID-19) під час вагітності: огляд літератури

Т. В. Савчук, І. В. Лещенко

Мета роботи – на підставі аналізу даних наукової літератури дослідити патоморфологічні й ультраструктурні зміни плаценти при COVID-19 під час вагітності з визначенням критичних періодів для плода.

Матеріали і методи. Здійснено пошук оригінальних статей у наукометричних базах даних PubMed, Web of Science, Scopus та сервісі Google Scholar, опублікованих за період з 2017 до 2025 року. Використано такі пошукові терміни: COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, pregnancy, chorionic villi, placental telocytes. Для узагальнення відомостей про проблему обрано 44 публікації.

Результати. Згідно з даними фахової літератури, у гострому періоді COVID-19 під час вагітності в 100 % випадків виявляли плацентит, ознаки дисфункції ендотелію, пошкодження мікроциркуляторного русла, набряк строми ворсин хоріона, апоптоз ядер, звуження просвіту судин, деструктивні зміни телоцитів. Зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу симптоми плацентиту зменшувалися, просвіт судин відновлювався (COVID-19 у третьому триместрі вагітності), або виявляли артеріосклероз, фіброз строми ворсин, затримку дозрівання хоріона (COVID-19 у другому триместрі гестації).

Висновки. Доведено вертикальну передачу SARS-CoV-2 від інфікованих вагітних жінок до плодів, при цьому не виявлено кореляції між тяжкістю захворювання матері та порушенням стану плаценти і плода. Дія вірусу SARS-CoV-2 спричиняла дисфункцію ендотелію, порушення мікроциркуляції, набряк, плацентит та ставала морфогенетичним чинником ремоделювання хоріона. Вираженість патоморфологічних змін

© The Author(s) 2026
This is an open access article
under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

плаценти та наслідки для плода зумовлені терміном інфікування вагітних. Втрата контролю деструктивно змінених телочитів над ангиогенезом, регуляцією тону судин та апоптозом є одним із механізмів формування плацентарної недостатності.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 135-139

The placenta (chorion) is a temporary organ with dual blood circulation that acts as an intermediary between the mother and the fetus throughout pregnancy [1]. The morphological structure of the chorion varies depending on gestational age [2]. Timely maturation of chorionic villi ensures adequate placental function in accordance with fetal needs [3,4]. A cotyledon represents the structural unit of the term placenta and consists of the branching of a single stem villus into mature intermediate and terminal chorionic villi [5]. The latter give rise to vasculosyncytial membranes (composed of the endothelial cell, basement membrane, and syncytiotrophoblast cytoplasm), which are specialized structures responsible for diffusion exchange [6,7]. Adequate placental perfusion, which ensures satisfactory fetal condition, depends on sufficient vascularization of terminal chorionic villi and a patent intervillous space (IVS) [8,9]. Due to the absence of innervation in the placenta, the regulation of vascular smooth muscle tone and intercellular communication is attributed to telocytes (interstitial cells of Cajal) [10,11,12].

SARS-CoV-2, the causative agent of coronavirus disease (COVID-19), binds to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor [13,14], which is expressed in cells of various organs [15]. In the placenta, the level of ACE2 activity and protein concentration contribute to protection against vertical viral transmission [16]. Nevertheless, cases of intrauterine infection, fetal demise, placental abruption, and preterm birth associated with COVID-19 have been reported [17,18]. Activation of endothelial cells disrupts blood rheology and microcirculation [19], leading to both fetal and maternal malperfusion [20].

Aim

Based on the analysis of literature data, to investigate the pathomorphological and ultrastructural changes in the placenta associated with COVID-19 during pregnancy, with the identification of critical periods for fetal development.

Materials and methods

A search for original research articles was conducted in scientific databases, including PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar, covering publications from 2017 to 2025. The following search terms were used: COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, pregnancy, chorionic villi, and placental telocytes. The search included both Ukrainian and international scientific literature. After reviewing article abstracts and analyzing full-text results, a total of 44 publications were selected to summarize the available data on the topic.

Results

Researchers examined the pathomorphological changes in the placenta of pregnant women with confirmed COVID-19 in-

fection, verified by a positive PCR test (detection of SARS-CoV-2 RNA) at various stages of gestation [16,17,21]. Direct placental SARS-CoV-2 expression was studied by two methods – nucleocapsid protein expression by immunohistochemistry, and RNA expression by *in situ* hybridization [22]. Researchers have reported that the SARS-CoV-2 spike protein was detected in individual cases within the syncytiotrophoblast of the placenta in mothers with COVID-19 when the newborn tested PCR-positive. In contrast, the spike protein was absent in the placentas of mothers with a positive PCR result whose newborns tested negative by PCR. Notably, none of the infants exhibited clinical manifestations of infection [23]. The severity of the maternal disease and the fetal condition at birth (assessed using the Apgar score) were taken into account. Vertical transmission of SARS-CoV-2 was detected only in isolated cases (3 %) [14,21,24,25,26].

In the majority of observations, during the acute phase of the disease in term pregnancies, regardless of the severity of clinical manifestations in the mother, newborns tested negative for COVID-19 by PCR and had Apgar scores of 8–9 [21]. No statistically significant correlation was found between the severity of maternal illness and the neonatal condition at birth [18]. Similarly, researchers reported no association between the degree of COVID-19-induced pathomorphological changes in the placenta and the severity of maternal disease [22,27]. Placentitis was described even in cases of mild disease [28], while minimal placental pathology was observed in severe cases accompanied by pneumonia [18]. However, the neonatal condition at birth consistently correlated with the extent of placental alterations [29].

Most studies focused on placental changes during the third trimester of pregnancy in the acute phase of COVID-19 [27,28,30]. Macroscopic examination of placentas during acute infection revealed pronounced circulatory disturbances, including hyperemia and hemorrhages [31], as well as the presence of white infarctions [32]. In cases of COVID-19 infection during the second trimester, the placenta appeared mottled due to numerous white infarctions and demonstrated a firm consistency. Pale coloration and flaccid consistency were characteristic of placentas associated with antenatal fetal death [33].

Microscopic examination of placentas from pregnant women with COVID-19 revealed vascular thrombosis, chorangiomas of terminal villi, stromal edema, and placentitis (chorioamnionitis and basal deciduitis) [14,27]. Researchers reported the presence of intervillitis both in cases with live births and in cases of antenatal fetal asphyxia [34,35]. In the latter, generalized intervillitis was observed in women infected with COVID-19 during the first and second trimesters of gestation [36]. The presence of macrophages, detected using CD-68, indicated chronic intervillous inflammation, which was observed in full-term pregnancies and was focal in nature [14,36].

In addition to inflammatory infiltration of the intervillous space, deposition of perivillous fibrin was noted [14,34,35], resulting in

a reduced proportion of free intervillous space [34,35]. Evidence suggests that the highest rate of pathomorphological alterations occurred in cases of COVID-19 infection during the third trimester (acute phase), characterized by chorangiomas, vascular thrombosis, fibrinoid necrosis, and pronounced placentitis [30,37]. The severity of these manifestations decreased with longer post-COVID intervals [30].

Changes were also noted in stem and intermediate chorionic villi, including fibrinoid deposition and proliferative alterations of the vascular wall leading to lumen narrowing during the acute phase, or vascular obliteration with increasing duration of the post-COVID interval [33]. Therefore, the reduction in the number of terminal villi in COVID-19 in the second trimester of gestation was explained by vascular remodeling and changes in the stroma of stem and semi-stem villi, which are the source for the formation of terminal villi [33,38].

Electron microscopy of placentas during the acute phase of maternal COVID-19 revealed aggregated erythrocytes within narrowed vessels [38]. Apoptotic nuclear changes and cytoplasmic swelling of endothelial cells were observed, accompanied by a reduction in cytoplasmic organelles, disruption of cellular membranes, mitochondrial homogenization, and stromal edema of the villi [30,38]. The latter resulted in an increased stromal-to-vascular ratio within the villi. With longer post-COVID intervals (infection during the second trimester), cytoplasmic swelling of endothelial cells and stromal edema diminished, and vascular lumens were restored [38]. The basal membrane of the syncytiotrophoblast was thickened. Syncytiotrophoblast cells covering the outer surface of the villi formed syncytial knots, the number of which increased during the acute phase of infection [29]. The nuclei of these cells displayed apoptotic changes, and most cytoplasmic organelles were destroyed, with numerous small vacuoles detected [28,30]. Microvilli on the surface of the syncytiotrophoblast were reduced in number [38].

Electron microscopy also revealed destructively altered telocytes (TCs) – interstitial cells with spindle-shaped nuclei and long cytoplasmic projections (telopodes) – located within the villous stroma and adjacent to vessels. With increasing duration of the post-COVID interval, numerous collagen fibers were found surrounding telocyte-like cells [14,38], indicating telocyte transformation into fibroblasts [10,11,12]. Stromal edema and fibrosis led to thickening of the vasculosyncytial membrane, while fetal vessels became more centrally located within terminal villi [39].

Electron-dense virion-like structures were identified within syncytiotrophoblasts [34]. Spherical, osmiophilic particles resembling viral particles were described in terminal villi, located externally near the plasma membranes of stromal fibroblasts [38]. The presence of extracellular viral particles indicated viral budding via endocytosis or exocytosis [40].

Immunohistochemical analysis of placentas from women with COVID-19 demonstrated a positive reaction to the SARS-CoV-2 spike protein. A slightly lower expression of ACE2 was observed, accompanied by significantly higher expression of TMPRSS2 (4.76 ± 1.37 vs. 2.61 ± 1.04 ; $p < 0.001$) [27]. The apoptosis index in syncytiotrophoblast cells was significantly higher (56.66 ± 14.28 vs. 38.92 ± 13.71 ; $p = 0.004$) [27]. Moreover, no correlation was found between the severity of maternal COVID-19 and the increase in apoptosis index or the intensity of placentitis.

In placentas of women infected with SARS-CoV-2, a marked decrease in VEGF-A expression was detected. VEGF-A promotes angiogenesis in the placenta and is normally expressed in syncytiotrophoblasts, cytotrophoblasts, and stromal cells of chorionic villi, with expression levels typically declining as gestation progresses [30].

Discussion

The analyzed literature data concern placental remodeling in COVID-19–positive mothers at different gestational stages, both in cases of live birth and antenatal asphyxia. The condition of the fetus at birth correlated with the intensity of placental pathomorphological changes caused by SARS-CoV-2 ($p < 0.0001$) and depended on the gestational age at which maternal infection occurred [38]. Published studies provide conflicting evidence regarding the risk of vertical transmission of SARS-CoV-2 from infected pregnant women to fetuses [21,27,34]. Most researchers observed that infection during the third trimester did not affect neonatal condition. Newborns were PCR-negative and exhibited no signs of hypoxia [21,27,41]. This phenomenon has been attributed to decreased co-expression and concentration of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), which serve as protective mechanisms against vertical viral transmission [15,16,17].

Other studies demonstrated that SARS-CoV-2 infection may cause intrauterine fetal death during the first and second trimesters [28]. To assess potential placental transmission, electron microscopy identified coronavirus virions invading syncytiotrophoblasts of the chorionic villi [32,34]. Viral particles were detected both in acute and prolonged post-COVID periods, particularly in cases of second-trimester infection, suggesting viral persistence [34]. However, even in the absence of direct viral invasion, activation of maternal inflammation and immune response may adversely affect fetal condition [14].

Both the direct cytopathic action of SARS-CoV-2 and the maternal immune response (“cytokine storm”) contribute to endothelial activation, which has been associated with the development of a preeclampsia-like syndrome in pregnant women with COVID-19 [41,42,43]. Unlike true preeclampsia, the clinical and pathomorphological manifestations of this syndrome regress following maternal recovery. Moreover, the biomarker ratio of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) to placental growth factor (PlGF) remains within normal limits ($sFlt-1/PlGF \leq 38$), distinguishing it from preeclampsia [44]. Despite pathogenetic differences between preeclampsia and COVID-19, similar placental alterations have been reported, including microcirculatory disturbances and an increased number of syncytial knots as a compensatory response to decreased maternal perfusion [29]. Placental changes in moderate-to-severe preeclampsia – such as infarctions, arteriosclerosis, and delayed maturation – resembled those seen in COVID-19 during the second trimester [38].

Placental pathomorphological changes described in the literature – thrombosis, endothelial cytoplasmic swelling, membrane rupture, and stromal edema of the chorionic villi – indicate endothelial dysfunction [27]. Stromal edema

contributes to thickening of the vasculosyncytial membrane, leading to malperfusion [20]. The thickened membrane, in turn, triggers endothelial activation, and the resulting mediators promote microcirculatory disturbances, vasoconstriction, stromal edema, hypoxia, and fibroblast activation, ultimately leading to stromal fibrosis [38].

Adequate maternal perfusion depends on the integrity of maternal perfusion, defined as a three-dimensional network of channels between chorionic villi [20,29]. In COVID-19, fibrinoid deposition, intervillitis, hemorrhage, and edema of terminal villi reduce the perfusion area. The increased number of syncytial knots described in areas of closely apposed villi or fibrinoid encasement is considered a compensatory mechanism to restore microcirculation by increasing the intervillous distance – thus serving as a marker of malperfusion [20]. Alternatively, excessive syncytial knot formation may reflect the loss of telocyte control over apoptosis due to destructive changes [10].

An elevated apoptotic index is indicative of energy deficiency that activates fibroblasts, explaining stromal fibrosis of the chorionic villi. The loss of telocytic regulation of fibroblast activity, observed both in COVID-19 and preeclampsia, may further contribute to fibrosis [10]. Telocytes also regulate angiogenesis, vascular tone, and terminal villi growth; therefore, their injury leads to vasoconstriction and impaired chorionic growth in COVID-19-positive mothers infected during the second trimester [11,12,38].

The intensity of placentitis in COVID-19 correlated with the timing of infection and the duration of the post-COVID interval [38]. The generalized pattern of intervillitis was attributed to immaturity of placental defense mechanisms [29]. Pronounced basal deciduitis and subchorionic intervillitis exceeding the degree of inflammation in the amniotic membranes in cases of antenatal fetal death indicated vertical viral transmission [29].

The aggregate placental pathomorphological alterations observed in COVID-19 during pregnancy lead to maternal and fetal malperfusion, manifesting as placental dysfunction [20].

Conclusions

1. Vertical transmission from infected pregnant women to fetuses has been demonstrated; however, no correlation was found between the severity of maternal disease and placental or fetal impairment.

2. The action of the SARS-CoV-2 virus induced endothelial dysfunction, microcirculatory disturbances, edema, and placentitis, acting as a morphogenetic factor in chorionic remodeling. The severity of placental pathomorphological changes and fetal outcomes depended on the gestational age at which maternal infection occurred.

3. The loss of control by destructively altered telocytes over angiogenesis, vascular tone regulation, and apoptosis represents one of the key mechanisms underlying the development of placental insufficiency.

Perspectives for further research. Data from the literature and our own analysis indicate the absence of a clear correlation between the severity of maternal disease and placental pathology. This finding underscores the need for further studies to better understand the mechanisms of SARS-CoV-2 infection in

pregnancy and to evaluate potential long-term consequences for children born to mothers infected with COVID-19 during gestation.

Ethical approval

The study was approved by the Bioethics Committee of Bogomolets National Medical University (Protocol No. 144, dated March 29, 2021).

Funding

The study was performed as part of the research project of the Department of Pathological Anatomy of Bogomolets National Medical University, "Research on morphogenesis and optimization of morphological diagnosis of the most common socially significant diseases", state registration No. 0124U000022 (2024–2026).

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to the physicians of the National Specialized Children's Hospital "Okhmatdyt" Ministry of Health of Ukraine: V. M. Zhezhera, M. B. Chystiakova, N. L. Savostikova, and O. V. Vystavnykh, for their invaluable assistance and professional support.

Information about the authors:

Savchuk T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-7218-0253

Leshchenko I. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-8239-256X

Відомості про авторів:

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

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



Тетяна Савчук (Tetiana Savchuk)
t.savchuk@nmu

References

1. Turco MY, Gardner L, Kay RG, Hamilton RS, Prater M, Hollinshead MS, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal–fetal interactions during human placentation. *Nature*. 2018;564(7735):263-7. doi: 10.1038/s41586-018-0753-3
2. Kidron D, Vainer I, Fisher Y, Sharony R. Automated image analysis of placental villi and syncytial knots in histological sections. *Placenta*. 2017;53:113-8. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.004
3. Leavey K, Benton SJ, Grynspan D, Bainbridge SA, Morgen EK, Cox BJ. Gene markers of normal villous maturation and their expression in placentas with maturational pathology. *Placenta*. 2017;58:52-9. doi: 10.1016/j.placenta.2017.08.005
4. Farah O, Nguyen C, Tekkatte C, Parast MM. Trophoblast lineage-specific differentiation and associated alterations in preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta*. 2020;102:4-9. doi: 10.1016/j.placenta.2020.02.007
5. Rao Sudhakara M, Sailaja Deepika G, K. The relationship between the weight of the placenta and birth weight of neonate in Konaseema area, east Godavari, Andhra Pradesh. *MedPulse International Journal of Anatomy*. 2021;19(1):6-9. doi: 10.26611/10011912
6. Arutyunyan A, Roberts K, Troulé K, Wong FCK, Sheridan MA, Kats I, et al. Spatial multiomics map of trophoblast development in early pregnancy. *Nature*. 2023;616(7955):143-51. doi: 10.1038/s41586-023-05869-0
7. Anto EO, Coall DA, Asiamah EA, Afriyie OO, Addai-Mensah O, Wiafe YA, et al. Placental lesions and differential expression of pro-and anti-angiogenic growth mediators and oxidative DNA damage marker in placenta of Ghanaian suboptimal and optimal health status pregnant women who later developed preeclampsia. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265717. doi: 10.1371/journal.pone.0265717

8. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatín AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030455. doi: [10.1001/jama-networkopen.2020.30455](https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2020.30455)
9. Corbetta-Rastelli CM, Altendahl M, Gasper C, Goldstein JD, Afshar Y, Gaw SL. Analysis of placental pathology after COVID-19 by timing and severity of infection. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(7):100981. doi: [10.1016/j.ajogmf.2023.100981](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100981)
10. Abu-Dief EE, Elsayed HM, Atia EW, Abdel-Rahman M, Fawzy M. Modulation of Telocytes in Women with Preeclampsia: A Prospective Comparative Study. *J Microsc Ultrastruct*. 2021;9(4):158-63. doi: [10.4103/JMAU.JMAU_52_20](https://doi.org/10.4103/JMAU.JMAU_52_20)
11. Bosco C, Díaz E. Presence of Telocytes in a Non-innervated Organ: The Placenta. *Adv Exp Med Biol*. 2016;913:149-61. doi: [10.1007/978-981-10-1061-3_10](https://doi.org/10.1007/978-981-10-1061-3_10)
12. Erkan E, Aptekin I, Serdaroglu B, Cetinkaya SE, Dastouri M, Celikkan FT, et al. Identification and localization of telocyte-like cells in human umbilical cord stroma. *Sci Rep*. 2025;15(1):39101. doi: [10.1038/s41598-025-26282-9](https://doi.org/10.1038/s41598-025-26282-9)
13. Hashizume M, Gonzalez G, Ono C, Takashima A, Iwasaki M. Population-Specific ACE2 Single-Nucleotide Polymorphisms Have Limited Impact on SARS-CoV-2 Infectivity In Vitro. *Viruses*. 2021;13(1):67. doi: [10.3390/v13010067](https://doi.org/10.3390/v13010067)
14. Garg R, Agarwal R, Yadav D, Singh S, Kumar H, Bhardwaj R. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19. *J Obstet Gynaecol India*. 2023;73(1):44-50. doi: [10.1007/s13224-022-01666-3](https://doi.org/10.1007/s13224-022-01666-3)
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280. e8. doi: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
16. Trinh IV, Desai SP, Ley SH, Mo Z, Satou R, Pridjian GC, et al. Prenatal Infection by Respiratory Viruses Is Associated with Immunoinflammatory Responses in the Fetus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(6):693-702. doi: [10.1164/rccm.202308-1461OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1461OC)
17. Khoival K, Ravi AK, Mittal A, Pallapothu B, Priyadarshi M, Gaurav A, et al. Maternal-Fetal Characteristics of Pregnant Women With Severe COVID Disease and Maternal-Neonatal Characteristics of Neonates With Early-Onset SARS-CoV-2 Infection: A Prospective Data Analysis. *Cureus*. 2022;14(8):e27995. doi: [10.7759/cureus.27995](https://doi.org/10.7759/cureus.27995)
18. Turyantsya SM, Korhinska OO, Sabova AV, Baloga OA, Petrov VO. [Influence of SARS-CoV-2 acute respiratory viral disease on pregnancy and childbirth]. *Reproductive health of woman*. 2021;(2):15-8. Ukrainian. doi: [10.30841/2708-8731.2.2021.232515](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232515)
19. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP, Borges NH, Godoy TM, Miggiolaro A, et al. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(10):2404-7. doi: [10.1161/ATVBAHA.120.314860](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314860)
20. Jaiman S, Romero R, Pacora P, Jung EJ, Kacerovsky M, Bhatti G, et al. Placental delayed villous maturation is associated with evidence of chronic fetal hypoxia. *J Perinat Med*. 2020;48(5):516-8. doi: [10.1515/jpm-2020-0014](https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0014)
21. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177-80. doi: [10.1177/1093526620925569](https://doi.org/10.1177/1093526620925569)
22. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2092-103. doi: [10.1038/s41379-020-0639-4](https://doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4)
23. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100145. doi: [10.1016/j.ajogmf.2020.100145](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145)
24. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(7):799-805. doi: [10.5858/arpa.2020-0901-SA](https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA)
25. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):35-53.e3. doi: [10.1016/j.ajog.2020.07.049](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049)
26. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):275-8. doi: [10.1016/j.ajog.2020.05.023](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023)
27. Wardhana MP, Kuntaman K, Utomo B, Aryananda RA, Rifdah SN, Wafa IA, et al. Evidence of Placental Villous Inflammation and Apoptosis in Third-Trimester Symptomatic SARS-CoV-2 Maternal Infection. *Yonsei Med J*. 2024;65(4):202-9. doi: [10.3349/ymj.2023.0309](https://doi.org/10.3349/ymj.2023.0309)
28. Giordano G, Petrolini C, Corradini E, Campanini N, Esposito S, Perrone S. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):88. doi: [10.1186/s13000-021-01148-6](https://doi.org/10.1186/s13000-021-01148-6)
29. Savchuk T. [Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of COVID-19 in pregnant women]. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(2):323-34. Ukrainian. doi: [10.21272/eumj.2024.12\(2\):323-334](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(2):323-334)
30. Kramar S, Nebesna Z, Yakymchuk Y, Boychuk A, Shevchuk O, Korda M, et al. Changes in Placentas of Pregnant Women Infected with COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2025;26(17):8596. doi: [10.3390/ijms26178596](https://doi.org/10.3390/ijms26178596)
31. Agarwal N, Garg R, Singh S, Agrawal A. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: Maternal and perinatal outcome. *J Educ Health Promot*. 2021;10(1):194. doi: [10.4103/jehp.jehp_954_20](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_954_20)
32. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*. 2020;77(6):994-9. doi: [10.1111/his.14215](https://doi.org/10.1111/his.14215)
33. Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women at 19-32 weeks of gestation. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;73(1). doi: [10.25040/htsh2024.01.16](https://doi.org/10.25040/htsh2024.01.16)
34. Parcial A, Salomão NG, Portari EA, Arruda LV, de Carvalho JJ, de Matos Guedes HL, et al. SARS-CoV-2 Is Persistent in Placenta and Causes Macroscopic, Histopathological, and Ultrastructural Changes. *Viruses*. 2022;14(9):1885. doi: [10.3390/v14091885](https://doi.org/10.3390/v14091885)
35. Husen MF, van der Meeren LE, Verdijk RM, Fraaij P, van der Eijk AA, Koopmans M, et al. Unique Severe COVID-19 Placental Signature Independent of Severity of Clinical Maternal Symptoms. *Viruses*. 2021;13(8):1670. doi: [10.3390/v13081670](https://doi.org/10.3390/v13081670)
36. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2441-5. doi: [10.1007/s10096-020-03964-y](https://doi.org/10.1007/s10096-020-03964-y)
37. Khaleel Al-Allaf LI, Al-Nauimi H. Histological changes of placenta in women with covid-19. *Military Medical Science Letters*. 2023;93(1):49-59. doi: [10.31482/mmsl.2023.005](https://doi.org/10.31482/mmsl.2023.005)
38. Savchuk TV, Leshchenko IV, Vaslovych VV, Chernenko OH, Malysheva TA. [Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: pathomorphological ultrastructural changes of the placenta]. *Pathology*. 2025;22(3):187-99. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2025.3.338824](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.3.338824)
39. Horii M, To C, Morey R, Jacobs MB, Li Y, Nelson KK, et al. Histopathologic and Transcriptomic Profiling Identifies Novel Trophoblast Defects in Patients With Preeclampsia and Maternal Vascular Malperfusion. *Mod Pathol*. 2023;36(2):100035. doi: [10.1016/j.modpat.2022.100035](https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100035)
40. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol*. 2021;34(8):1456-67. doi: [10.1038/s41379-021-00793-y](https://doi.org/10.1038/s41379-021-00793-y)
41. Jaiswal N, Puri M, Agarwal K, Singh S, Yadav R, Tiwary N, et al. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;259:7-11. doi: [10.1016/j.ejogrb.2021.01.049](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.049)
42. Palomo M, Youssef L, Ramos A, Torramade-Moix S, Moreno-Castaño AB, Martínez-Sánchez J, et al. Differences and similarities in endothelial and angiogenic profiles of preeclampsia and COVID-19 in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(2):277.e1-277.e16. doi: [10.1016/j.ajog.2022.03.048](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.048)
43. Naeh A, Berezowsky A, Yudin MH, Dhalla IA, Berger H. Preeclampsia-Like Syndrome in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(2):193-5. doi: [10.1016/j.jogc.2021.09.015](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.09.015)
44. Serrano B, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Mendoza M, Garcia-Manau P, Garcia-Aguilar P, et al. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100760. doi: [10.1016/j.ajogmf.2022.100760](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100760)

Scanning procedure optimization for computed tomography and cone-beam computed tomography in cranio-maxillofacial surgeries: a systematic review

M. A. Tsarenko^{id}A,B,D, L. Ye. Kalashnikova^{id}C,E,F

National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

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

Keywords:

computer tomography, cone-beam CT, cranio-maxillofacial imaging, scanning parameters optimization, image artifacts, segmentation accuracy, radiation dose reduction, beam hardening correction, scatter artifact mitigation, motion artifact suppression, artificial intelligence in medical imaging, deep learning artifact correction.

Ключові слова:

комп'ютерна томографія, конусно-променева комп'ютерна томографія, краніо-максиллофасціальна візуалізація, оптимізація параметрів сканування, артефакти зображення, точність сегментації, зниження дози опромінення, корекція затвердіння променя, усунення артефактів розсіювання, придушення артефактів руху, штучний інтелект у медичній візуалізації, корекція артефактів на основі глибокого навчання.

Надійшла до редакції /
Received: 11.09.2025

Після доопрацювання / Revised:
10.02.2026

Схвалено до друку / Accepted:
16.02.2026

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

© The Author(s) 2026
This is an open access article
under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

Computed tomography (CT) and cone-beam computed tomography (CBCT) are essential imaging tools for visualization in cranio-maxillofacial (CMF) surgery, providing high-resolution, 3D anatomical data for diagnosis, surgical planning, and follow-up. CT offers broader anatomical coverage and soft tissue contrast, while CBCT provides detailed bone imaging at lower radiation doses. However, both modalities are prone to artifacts – beam hardening, scatter, motion, and metal interference – that reduce image accuracy. Optimization of scanning parameters and protocols is essential to balance diagnostic quality with radiation safety. In parallel, deep learning approaches such as convolutional and generative adversarial networks are being explored for artifact suppression and segmentation enhancement.

Aim. The aim of the study is to review and compare CT and CBCT to identify the most optimal scanning parameters for cranio-maxillofacial imaging, ensuring high diagnostic accuracy while minimizing radiation exposure and artifact impact.

Materials and methods. A systematic search of scientific studies was conducted in the PubMed, Scopus, IEEE Xplore, and Web of Science using keywords: CBCT optimization, CT artifact correction, cranio-maxillofacial imaging, and deep learning in CT / CBCT. Inclusion criteria: studies assessing scanning parameters, image quality, artifact correction techniques in CMF contexts. Clinical, *in vitro*, and *ex vivo* studies were included. In total, 85 papers were analyzed.

Results. Optimal parameters – voxel sizes of 0.075–0.125 mm for CBCT and slice thicknesses of 0.50–1.25 mm for CT – improved diagnostic accuracy and segmentation outcomes. CBCT was preferred for bone structures, while CT remained superior for soft tissue and trauma. Traditional correction methods showed Dice gains of 6–15%. AI-based models demonstrated higher performance, reducing artifacts by up to 70% and achieving Dice scores up to 0.95. However, clinical adoption remains limited due to regulatory and standardization barriers.

Conclusions. Optimizing scan parameters significantly improves diagnostic performance in CMF imaging. While AI-based artifact correction shows strong potential, integration into clinical workflows requires further validation and regulatory alignment.

Modern medical technology. 2026;18(2):140-148

Оптимізація процедури сканування для комп'ютерної томографії та конусно-променевої комп'ютерної томографії в краніомаксиллофасціальних хірургіях: систематичний огляд

М. А. Царенко, Л. Є. Калашнікова

Комп'ютерна томографія (КТ) та конусно-променева комп'ютерна томографія (КПКТ) є пріоритетними методами візуалізації в краніомаксиллофасціальній (КМФ) хірургії, що дають змогу отримати високоякісні тривимірні анатомічні дані для діагностики, планування операцій і післяопераційного контролю. Порівняно з КПКТ, КТ характеризується розширеним охопленням анатомічних зон і кращою діагностичною інформативністю щодо м'яких тканин, але КПКТ переважає у відтворенні зображення кісткових структур при меншому променевому навантаженні. Обидва методи характеризуються вразливістю до утворення таких артефактів, як затвердіння пучка, розсіювання, рух пацієнта та викривлення через наявність металевих елементів, що знижують точність зображення. Оптимізація параметрів і протоколів сканування є важливою для досягнення балансу між якістю діагностики та радіаційною безпекою. Паралельно досліджують методи глибокого навчання, зокрема згорткові нейронні мережі та генеративно-змагальні мережі, для пригнічення артефактів і покращення сегментації.

Мета роботи – здійснити огляд літератури та порівняти КТ і КПКТ для визначення оптимальних параметрів сканування для краніомаксиллофасціальної візуалізації, що забезпечує високу діагностичну точність і мінімізацію променевого навантаження та впливу артефактів.

Матеріали і методи. Систематичний пошук наукових досліджень здійснили в базах даних PubMed, Scopus, IEEE Xplore та Web of Science з використанням ключових слів: CBCT optimization, CT artifact correction, crano-maxillofacial imaging, deep learning in CT / CBCT. Для відбору релевантних досліджень використано такі критерії: оцінювання параметрів сканування, якість зображення та методи корекції артефактів у КМФ-контексті. До аналізу залучено клінічні, *in vitro* та *ex vivo* дослідження. Загалом проаналізовано 85 робіт.

Результати. Оптимальні параметри, а саме розмір вокселя 0,075–0,125 мм для КПКТ і товщина зрізу 0,50–1,25 мм для КТ, покращували точність сегментації та діагностики. КПКТ більш доцільна для візуалізації кісткових структур, а КТ оптимальна для м'яких тканин і травм. Традиційні методи корекції показали підвищення коефіцієнта Dice на 6–15 %. Моделі на основі ШІ показали вищу ефективність, зменшуючи артефакти до 70 % і досягаючи коефіцієнта Dice до 0,95. Втім, їх клінічне впровадження залишається обмеженим через регуляторні та стандартизаційні бар'єри.

Висновки. Оптимізація параметрів сканування суттєво покращує діагностичні можливості при КМФ-візуалізації. Хоча методи корекції артефактів на основі ШІ характеризуються високою ефективністю, їхня інтеграція в клінічну практику потребує валідації та узгодження з нормативними вимогами.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 140-148

This systematic review explores the optimization of scanning parameters and artifact correction strategies in Computed Tomography (CT) and Cone-Beam Computed Tomography (CBCT), with a particular emphasis on applications in crano-maxillofacial (CMF) surgery. CT and CBCT have become indispensable in producing high-resolution, three-dimensional anatomical models critical for diagnosis, treatment planning, and surgical navigation [1]. However, the accuracy of these models is significantly influenced by parameters such as slice thickness, voxel size, radiation dose, voltage, and reconstruction algorithm – each playing a role in balancing image quality and patient safety [2].

CBCT is widely adopted for dental and CMF procedures due to its superior spatial resolution and lower radiation dose, while CT remains the gold standard for bone, soft tissue imaging and trauma cases [3,4].

Despite these advancements in scanning protocol optimization, imaging artifacts such as beam hardening, scatter, motion, and metal-induced distortions continue to pose challenges, particularly in CBCT [5]. The review categorizes artifact sources into physics-based, patient-related, and scanner-related groups and outlines traditional correction methods (e. g., metal artifact reduction (MAR), iterative reconstruction). In addition, it evaluates recent AI-based solutions, including deep learning models, such as convolutional (CNNs) and generative adversarial networks (GANs), which can significantly enhance artifact suppression, segmentation accuracy, and processing speed [6,7]. Although these methods show great promise – achieving Dice coefficients up to 0.95 – their clinical integration remains limited due to regulatory and generalizability concerns [8,9].

By synthesizing current evidence, the review underscores the importance of parameter standardization and the emergence of hybrid AI-classical frameworks as future directions for improving diagnostic reliability, minimizing radiation, and enabling precise artifact-resilient CMF imaging.

Aim

This study aims to review and compare CT and CBCT to identify the most optimal scanning parameters for crano-maxillofacial imaging, ensuring high diagnostic accuracy while minimizing radiation exposure and artifact impact.

Materials and methods

A comprehensive literature search was carried out using databases including PubMed, Scopus, IEEE Xplore, and Web of Science, covering publications from 2023 to 2025. Keywords used in the search strategy included: CBCT optimization, CT artifact correction, crano-maxillofacial imaging, deep learning in CT / CBCT, beam hardening, motion artifact, segmentation accuracy, and AI in medical imaging. Inclusion criteria comprised peer-reviewed studies that: investigated CT or CBCT imaging protocols specifically in CMF surgery; discussed image quality in relation to scanning parameters (e. g., slice thickness, voxel size, kVp, mA); or presented solutions for artifact reduction using traditional or AI-based techniques. Both clinical studies and *in vitro* / *ex vivo* experimental validations were included. In total, 28 papers were analyzed.

Results

CT in CMF imaging. In CMF imaging, CT modalities – CBCT, multidetector CT (MDCT), and Helical CT – play a critical role in anatomical visualization and preoperative planning. These technologies differ in scanning mechanics, reconstruction algorithms, and clinical applications, which directly influence image quality and patient safety.

CT imaging: scanning protocols in CMF. MDCT and its predecessor, Helical (Spiral) CT, represent the principal medical-grade CT technologies employed for high-resolution imaging of both bony and soft tissue structures. These scanner types operate using a fan-shaped X-ray beam and a rotating gantry equipped with detector arrays, capturing volumetric anatomical data in a rapid and continuous fashion. The primary distinction between traditional helical CT and MDCT lies in the number and configuration of detector rows, which directly impacts image resolution, speed, and anatomical coverage. This spiral trajectory allows for volumetric scanning rather than isolated slice acquisition, dramatically reducing scan times and minimizing motion artifacts. However, early helical systems typically featured single or dual detector rows, limiting spatial resolution and increasing reconstruction time. Despite this, helical CT provided the foundation for advanced maxillofacial imaging by enabling 3D reconstructions

and multi-planar reformatting, which were significant improvements over older axial-only CT methods. Helical CT is still in use in certain trauma and rural settings but has largely been replaced by MDCT in modern practice [10].

Multidetector CT represents a major evolution of helical scanning. Modern MDCT scanners are equipped with 16, 64, 128, or more detector rows, enabling simultaneous acquisition of multiple slices per gantry rotation. This not only shortens scan duration but also increases z-axis resolution and expands anatomical coverage. For CMF protocols, MDCT systems typically operate in helical mode, acquiring data with a sub-millimeter slice thickness – often 0.50 mm to 1.25 mm – allowing for exceptionally detailed imaging of facial bones, sinuses, orbits, and temporomandibular joints. The thin slices facilitate high-resolution 3D renderings, curved planar reformats (CPR), and virtual surgical planning, which are critical in managing complex fractures, midface reconstructions, tumor resections, and congenital deformities [10].

Scanning parameters for MDCT in CMF applications are largely determined by the protocol. Tube voltage (kVp) typically ranges between 100 kV and 140 kV, and tube current (mA) may vary from 150 to 500 mA, adjusted using automatic exposure control systems based on patient size and region of interest. Pitch factors, defined as the ratio of table feed per rotation to total beam width, are usually optimized between 0.75 and 1.50, balancing scan speed and resolution. The field of view (FOV) for CMF imaging is generally confined to 180–250 mm, sufficient to include the midface and skull base while minimizing radiation to adjacent tissues. Exposure times per rotation range from 0.4 to 1.0 second, and total scan durations for the entire CMF region typically remain under 10 seconds.

Image reconstruction in MDCT relies on sophisticated algorithms. While filtered back projection was standard for decades, modern scanners favor iterative reconstruction techniques that reduce image noise and allow for lower-dose imaging protocols. This is especially relevant in CMF imaging, where repeat imaging may be required in preoperative planning, postoperative evaluation, or orthognathic simulation [10,11]. Furthermore, MAR algorithms are integrated to mitigate the effects of dental restorations or implants, which are common sources of image degradation in the maxillofacial region.

In summary, MDCT has become the gold standard in hospital-based CMF imaging, especially in acute settings where soft tissue contrast, speed, and anatomical range are critical. While Helical CT laid the foundation for volumetric scanning, its role has been largely historical. The multidetector architecture of modern MDCT allows for high-fidelity imaging of complex anatomical zones and supports advanced surgical planning, making it indispensable in trauma, oncology, and complex CMF reconstructive procedures.

CBCT imaging: scanning protocols in CMF. CBCT has become a cornerstone in CMF surgery due to its ability to generate accurate, high-resolution three-dimensional images of the facial skeleton with significantly lower radiation exposure than conventional CT [2]. Unlike CT, which captures sequential axial slices using a fan-shaped X-ray beam, CBCT employs a cone-shaped beam and a flat-panel detector to acquire volumetric data in a single or limited rotational arc [12]. This technique improves

imaging efficiency while providing comprehensive 3D datasets for diagnostic and surgical planning.

Notably, CBCT accuracy depends on protocol adherence. Inconsistent settings may result in suboptimal resolution or incomplete visualization of critical structures, compromising surgical planning. Proper immobilization, scout imaging, calibration of rotation arcs, and operator training are essential for reproducibility. Standardized protocols not only improve local accuracy but also enable reliable data integration into virtual surgical planning platforms and 3D-printed surgical guides [13].

Reconstruction of CBCT images is typically performed using the Feldkamp-Davis-Kress algorithm, optimized for cone-beam geometry. Although CBCT has limited soft tissue contrast compared with CT, its spatial resolution (0.075–0.4 mm) makes it the modality of choice for osseous detail in orthognathic surgery, temporomandibular joints diagnostics, midface trauma, and implant planning [4,14].

Comparison of CT and CBCT: key differences in scanning mechanics for CMF imaging. CT – specifically MDCT and helical CT – and CBCT differ significantly in scanning mechanics, detector configurations, and reconstruction strategies. These differences are particularly relevant in CMF imaging, where both high-resolution bone visualization and soft tissue contrast are often required.

MDCT / helical CT employs a fan-beam X-ray system with multi-row detector arrays, allowing continuous volumetric scanning with high temporal and spatial resolution. It provides excellent soft tissue contrast, making it the modality of choice for evaluating complex facial trauma, sinonasal and orbital pathology, head and neck tumors, and vascular anatomy. The flexibility to fine-tune acquisition parameters – such as slice thickness, tube voltage, and tube current – enables tailored imaging for intricate CMF structures like the temporomandibular joint and infraorbital canal. Furthermore, advanced CT protocols such as dual-energy CT and contrast-enhanced helical CT improve tissue characterization and vascular mapping, offering superior diagnostic capability in oncologic and reconstructive planning [12].

In contrast, CBCT uses a cone-shaped X-ray beam and flat-panel detectors, optimized for high-resolution 3D imaging of osseous structures. With isotropic voxel sizes as small as 0.075 mm, CBCT is highly effective for dental implant planning, jaw deformity analysis, fracture detection, and surgical navigation in alveolar, midfacial, and orthognathic procedures [15,16,17]. Additionally, CBCT typically delivers a much lower radiation dose [4,13]. However, CBCT's inferior soft tissue contrast, limited grayscale dynamic range, and higher susceptibility to metal artifacts restrict its utility in soft tissue diagnostics [4].

Another important distinction lies in image reconstruction. MDCT / helical CT often utilizes iterative reconstruction algorithms, which reduce image noise and allow for lower-dose imaging while maintaining clarity [10]. In contrast, CBCT predominantly uses the Feldkamp-Davis-Kress algorithm, which, while computationally efficient, lacks advanced noise correction capabilities and is more prone to artifacts, particularly in areas affected by motion or metallic interference [18].

Ultimately, the choice between MDCT / helical CT and CBCT in CMF imaging should be guided by the specific clinical objective. CBCT is preferred when high spatial resolution of bony anatomy is

Table 1. Comparison of optimal scanning parameters between CT and CBCT for CMF surgeries

Parameter, units of measurement	Optimal CBCT Values	Optimal CT Values
Slice thickness, mm	0.075–0.125	0.5–1.25
Radiation dose, mSv	0.1–0.3	2–5
Voltage, kV	80–100	100–120
Tube current, mA	4–10	50–300
Exposure time, s	3–6	5–10
Field of view	5 × 5 cm (teeth), 10 × 10 cm (jaws)	20 × 20 cm
Reconstruction algorithm	Feldkamp-Davis-Kress	Iterative reconstruction

needed with minimal radiation, while MDCT remains superior for soft tissue evaluation, pathology detection, and comprehensive surgical planning. A structured comparison of optimal scanning parameters between CT and CBCT modalities is presented in *Table 1*, providing practical reference values for clinical application.

Image artifacts and minimization techniques. Image artifacts in CT and CBCT represent distortions or inaccuracies that compromise image quality, hinder accurate segmentation, and reduce the overall diagnostic reliability of the scan. These artifacts arise from physical interactions between X-rays and patient tissues or materials, as well as limitations in imaging geometry and reconstruction algorithms. Although artifacts occur across all imaging modalities, CBCT is particularly susceptible due to its lower radiation dose, narrower detector dynamic range, and greater sensitivity to scattered radiation compared to conventional CT. These factors contribute to a higher prevalence of image degradation in CBCT, often manifesting as streaks, shadows, or distortions that obscure anatomical details or lead to misinterpretation [19]. Understanding the mechanisms underlying artifact formation and applying appropriate correction strategies is therefore essential for ensuring diagnostic accuracy. Artifacts in CT and CBCT are generally categorized into three groups: patient-related (motion or metal), physics-based (beam hardening, scatter, noise), and scanner-related (detector imperfections or calibration errors).

Physics-based artifacts. Physics-based artifacts in CT and CBCT imaging arise from inherent interactions between X-ray photons and matter, leading to distortions such as beam hardening, scatter, and photon starvation, which occurs when dense structures absorb most of the photons before they reach the detector, producing streaking and under-sampling artifacts that degrade image quality.

To mitigate these artifacts, correction strategies are employed. In CT, hardware solutions such as bowtie filters, anti-scatter grids, high-energy spectra, and beam-hardening correction algorithms are standard. In CBCT, hardware filtering is limited, making software-based solutions essential. These include scatter correction algorithms, Monte Carlo-based scatter modeling, and careful optimization of exposure parameters (kVp, mA, voxel size) to balance dose and image quality. Collectively, such techniques are indispensable for diagnostic reliability in high-contrast CMF environments [18].

Scatter artifacts are among the most prevalent and challenging image distortions in CBCT. They arise when X-ray photons

are deflected from their original trajectories due to interactions with patient tissues before reaching the detector. These scattered photons overlay the primary signal, resulting in decreased image contrast, blurring, and loss of edge definition (*Fig. 1*, red arrows point to a visual example of scatter artifacts). This issue is significantly more pronounced in CBCT than in conventional CT due to the wide-angle cone beam, larger field of view, and limited collimation – factors that collectively increase the proportion of scatter reaching the detector. The problem is exacerbated in low-dose imaging protocols, where scattered photons contribute disproportionately to signal intensity, thereby degrading diagnostic quality.

To mitigate scatter artifacts, several strategies have been developed. Anti-scatter grids are commonly employed to physically block scattered radiation before it reaches the detector, improving contrast resolution. Additionally, hardware beam collimators help constrain the X-ray beam to the region of interest, reducing off-axis scatter. On the computational side, Monte Carlo-based scatter modeling is widely used to simulate and subtract scattered components from the raw data, enhancing image clarity. More recently, deep learning-based correction techniques – particularly CNNs, residual CNNs, and conditional generative adversarial networks (cGANs) – have shown promising results. CNNs are effective at predicting scatter distribution in the projection domain, while GAN-based models excel at reconstructing scatter-free images in the image domain, often outperforming traditional iterative correction. For example, recent studies reported up to 35 % improvement in CBCT image contrast using CNN-driven correction pipelines, while adversarial models demonstrated strong generalizability across patient anatomies and acquisition protocols [19]. These AI-driven approaches provide real-time, adaptive solutions that dynamically adjust to variable imaging conditions, marking a significant advancement in artifact reduction and image enhancement in CBCT imaging.

Beam hardening is another significant artifact that adversely affects both CT and CBCT imaging quality. It occurs when lower-energy X-ray photons are preferentially absorbed as they pass through dense materials – such as bone or metal implants – while higher-energy photons penetrate more effectively. This differential attenuation leads to non-uniform X-ray absorption, resulting in characteristic dark bands, cupping artifacts, and streaking in reconstructed images. These distortions can obscure anatomical details or simulate pathology, thus compromising diagnostic accuracy. Beam hardening is particularly problematic in maxil-

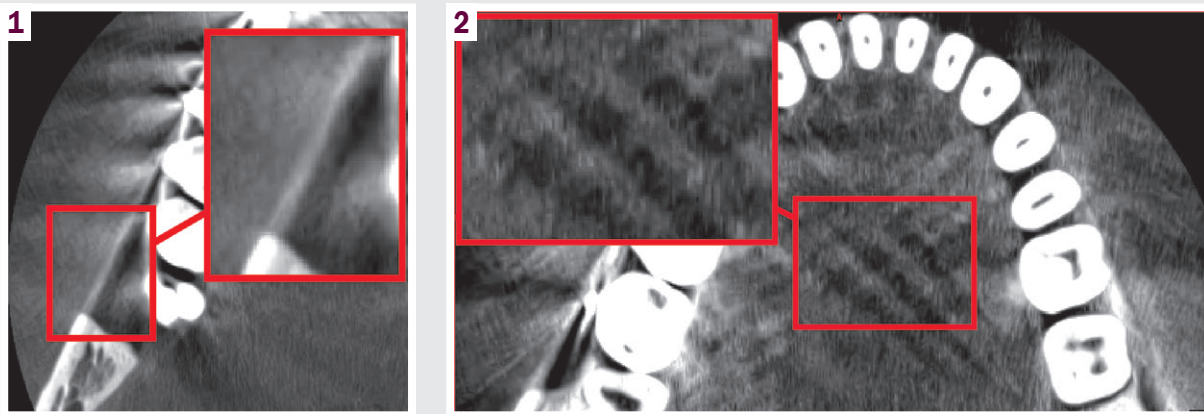


Fig. 1. Zoomed red area contains scatter artifacts example. Personal CBCT lower jaw scans made for dental purposes. Scan key parameters: scanner type – Planmeca / ProMax, Tube Current – 8 mA, kVp – 90 kV, slice thickness – 0.2 mm, slice increment – 0.2 mm, pixel size – 0.2 mm, number of slices – 501, scan date – 17.10.2023.

Fig. 2. Zoomed red area contains beam hardening artifact on CBCT. Personal CBCT lower jaw scans made for dental purposes. Scan key parameters: scanner type – Planmeca / ProMax, Tube Current – 8mA, KVP – 90 kV, slice thickness – 0.2 mm, slice increment – 0.2 mm, pixel size – 0.2 mm, number of slices – 501, scan date – 17.10.2023.

lofacial CBCT imaging, where high-density anatomical regions and dental restorations are common. In fact, segmentation errors of up to 1.5 mm have been reported in CBCT scans affected by this artifact, posing a serious challenge for surgical planning and prosthetic design [8,20]. A representative example of beam hardening effects in CBCT imaging is illustrated in Fig. 2, showing streaks and cupping artifacts adjacent to metallic restorations.

Mitigation strategies for beam hardening focus on improving the uniformity of X-ray penetration and enhancing reconstruction fidelity. One common approach is to increase the tube voltage (typically to 100–120 kV), thereby generating higher-energy photons that are less susceptible to selective absorption, reducing the severity of beam hardening. Additionally, beam hardening correction algorithms are applied during image reconstruction to compensate for intensity variations. Among these, dual-energy CT has shown particular promise; it acquires images at two distinct energy levels to distinguish between different tissue types and materials, enabling more accurate attenuation correction [14]. Recent developments have also introduced AI-driven dual-energy reconstruction models, which outperform traditional beam hardening correction methods. For instance, deep learning-based dual-energy CT approaches can significantly reduce beam hardening streaks in CBCT datasets, particularly in regions with dense restorative materials where conventional algorithms fail [8]. These innovations represent a critical step forward in addressing beam hardening artifacts and improving the reliability of CBCT in clinical workflows.

Noise artifacts in CBCT and CT imaging occur primarily when the X-ray dose is insufficient, resulting in random fluctuations in pixel intensity that obscure anatomical detail and degrade overall image clarity.

CBCT systems are particularly vulnerable to noise due to their inherently lower signal-to-noise ratio compared to conventional CT. This limitation becomes especially significant in low-dose protocols, such as those used in pediatric imaging, orthodontic

assessments, and routine dental screenings, where minimizing radiation exposure is a clinical priority. In such cases, noise not only reduces image sharpness but can also mask subtle pathologies or anatomical boundaries, compromising diagnostic accuracy.

While increasing the X-ray dose can reduce noise levels, this approach directly conflicts with the principle of radiation dose optimization, particularly in vulnerable populations. As a result, alternative noise-reduction strategies are essential. Recent advancements in AI-driven denoising techniques have demonstrated remarkable potential in overcoming this challenge. These models – including CNNs, residual U-Nets, and GAN-based architectures – are capable of selectively suppressing noise while preserving fine structural details, offering a superior balance between image quality and radiation safety. For example, it is reported that a CycleGAN-based denoising approach improved CBCT image clarity by up to 60 %, enabling diagnostic-quality reconstructions from low-dose acquisitions without increasing patient exposure. Deep learning methods have been shown to consistently outperform traditional filters and iterative reconstruction, achieving better preservation of edge sharpness while simultaneously reducing stochastic noise. Such innovations represent a transformative step in CBCT imaging, making high-fidelity visualization more accessible and safer for a broader range of clinical applications.

Patient-based artifacts. Patient-based artifacts in CT and CBCT imaging result from factors intrinsic to the patient, including involuntary movement, anatomical variations, and the presence of metallic implants, all of which can distort the reconstructed image and compromise diagnostic accuracy. Motion artifacts are especially common in CBCT due to its typically longer scan times compared to conventional CT. Even minor patient movements during image acquisition can lead to blurring, streaking, or double-image formation, which impairs the visualization of anatomical structures and reduces spatial accuracy. This issue is particularly critical in pediatric imaging, scans involving unco-



Fig. 3. Red arrows point to motion artifact. Adapted from [22].

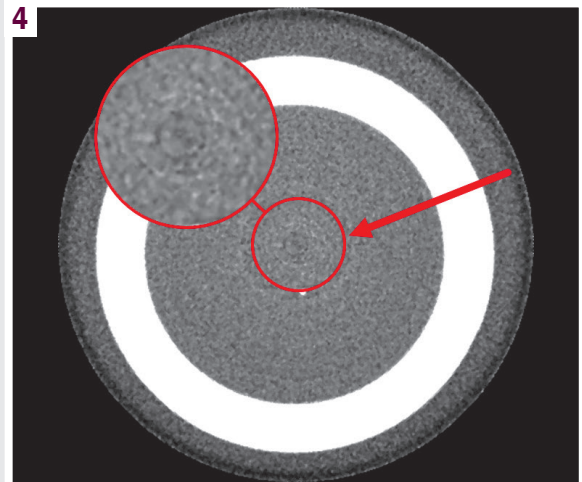


Fig. 4. Red arrow points to a ring artifact. Adapted from [22].

operative or medically complex patients, and cases requiring extended exposure durations.

In addition to movement, anatomical heterogeneity – such as dense cortical bone, air-filled sinuses, and soft tissue transitions – can introduce attenuation mismatches that cause subtle inconsistencies in image reconstruction. These structural variations may alter X-ray absorption unpredictably, leading to artifacts that resemble pathology or mask real findings.

Metal artifacts represent another significant challenge, frequently encountered in CBCT due to the high prevalence of dental restorations, orthodontic appliances, and surgical implants in the CMF region. These materials induce severe streaking, dark bands, and signal voids, primarily due to beam hardening and photon starvation, which distort surrounding anatomy and complicate segmentation or surgical planning.

To mitigate patient-based artifacts, several techniques are employed. These include shortened acquisition protocols to reduce motion susceptibility, patient immobilization strategies such as bite blocks and head stabilizers, and the use of MAR algorithms to restore image integrity near metallic structures. Furthermore, motion correction software and emerging AI-driven artifact suppression models offer promising avenues to further enhance image quality, especially in complex or compromised scanning conditions [6]. When combined, these strategies are essential for optimizing the diagnostic reliability of CBCT imaging across diverse patient populations.

Motion artifacts represent a significant challenge in both CT and CBCT imaging, occurring when the patient moves during data acquisition (Fig. 3). Such motion results in blurring, double contours, streaking, and overall degradation of image quality, which can severely impair diagnostic accuracy. This problem is especially pronounced in CBCT, where longer scan times – often exceeding 10–20 seconds – make the modality more susceptible to involuntary movements such as breathing, swallowing, or tremors. In contrast, CT typically operates with shorter scan durations and higher acquisition speeds, making it relatively less

prone to this issue. Motion artifacts are particularly problematic in neurological imaging, dental CBCT scans, and pediatric applications, where maintaining patient stillness can be difficult or unpredictable.

Traditional mitigation strategies focus on reducing scan duration – typically to 3–6 seconds for CBCT and 5–10 seconds for CT – along with patient immobilization techniques, such as bite blocks in dental imaging or head restraints in neurosurgical applications. While these methods are partially effective, they do not eliminate motion-related distortions, especially in cases involving uncooperative patients or complex anatomical regions.

Recent advances in artificial intelligence have introduced more sophisticated and robust solutions. For example, a prototype motion correction reconstruction algorithm for interventional CBCT, showing substantial improvements in motion artifact suppression [8]. Similarly, a time-resolved CBCT reconstruction method using spatiotemporal Gaussian models, significantly reducing streaking and respiratory-motion artifacts [21]. More recently, a review highlighted AI-based motion compensation frameworks in CT and CBCT reconstruction, emphasizing the integration of deep learning into real-time motion prediction and correction pipelines [9]. These dynamic approaches integrate motion estimation into the reconstruction process, resulting in a reduction of motion-induced artifacts and substantial improvements in overall image clarity. Collectively, these AI-driven techniques mark a transformative step in enhancing the reliability and diagnostic utility of CBCT and CT imaging, particularly in challenging clinical scenarios where patient motion is unavoidable.

Scanner-based artifacts originate from inherent limitations within the imaging system itself, including detector performance issues, hardware miscalibrations, and imperfections in reconstruction algorithms. These artifacts are particularly evident in CBCT due to its compact system design and reliance on simpler hardware compared to conventional CT. Common scanner-based artifacts include ring artifacts, truncation artifacts, and limited FOV artifacts.

Ring artifacts, frequently encountered in CBCT, arise from defective or miscalibrated detector elements. These faults manifest as concentric rings or circular distortions in the reconstructed image, degrading diagnostic accuracy. While such artifacts are now rare in modern CT systems – due to robust detector calibration and advanced iterative reconstruction algorithms – they remain a concern in CBCT, particularly in older or lower-end systems.

Truncation artifacts occur when part of the patient's anatomy lies outside the detector's FOV, leading to incomplete data acquisition and causing bright halos or edge distortions in the final image. This is especially problematic in CBCT, where the limited scan volume and small detector array may fail to capture larger anatomical structures, such as the full craniofacial skeleton or jawline in dental imaging.

Limited-FOV artifacts are closely related and refer to image data loss at the periphery, where regions outside the detector coverage are not reconstructed, resulting in cut-off anatomy or inconsistent gray levels near the edges. These effects can hinder clinical interpretation and reduce measurement accuracy, particularly in surgical planning or orthodontic applications.

Mitigation strategies for scanner-based artifacts include rigorous detector calibration protocols and the implementation of extended-field-of-view algorithms that extrapolate beyond the scanned region to recover lost information. Deep learning-based correction models are also being integrated into CBCT workflows, offering data-driven reconstruction improvements that can effectively suppress scanner-induced distortions. In CT imaging, the use of optimized detector arrays and iterative reconstruction techniques has largely minimized the prevalence of these artifacts, making them significantly less pronounced than in CBCT systems. As CBCT technology continues to evolve, addressing scanner-based artifacts remains a key priority to ensure consistent image quality and clinical reliability.

Ring artifacts are a notable image distortion, particularly prevalent in older CBCT systems or devices with inadequate detector calibration (Fig. 4). These artifacts appear as concentric circular bands superimposed on the reconstructed image and are caused by individual detector elements that consistently record inaccurate intensity values due to malfunction or miscalibration. The repetitive nature of these errors across the rotational scan leads to circular anomalies centered around the axis of rotation. This artifact is especially disruptive in applications requiring high anatomical precision, such as craniofacial reconstruction, sinus evaluation, and orthognathic surgical planning, where even minor inaccuracies in segmentation can lead to clinical misinterpretation. To address ring artifacts, detector calibration procedures and flat-field correction techniques are routinely employed. These methods aim to normalize the detector's response by compensating for gain and offset inconsistencies across all pixels, thereby minimizing the appearance of rings in the reconstructed volume.

Partial volume artifacts are another common source of image distortion in CBCT imaging, occurring when a single voxel encompasses multiple tissue types due to limited spatial resolution. This results in averaged or blended intensity values within the voxel, inaccurately representing the true anatomical structures. The artifact leads to blurred boundaries, false density readings, and reduced contrast between adjacent tissues – posing a sig-

nificant challenge in applications requiring precise delineation, such as dental root analysis, implant planning, and bone – tissue interface evaluations.

This effect is generally more pronounced in CBCT than in CT, largely due to the larger voxel sizes and lower detector sensitivity employed in many CBCT systems, particularly when operating under low-dose protocols. In contrast, CT systems typically offer finer control over slice thickness and detector resolution, allowing better discrimination between tissues.

Mitigation strategies focus on enhancing spatial resolution. In CBCT, reducing voxel size – ideally to the range of 0.075–0.125 mm – can significantly reduce partial volume effects, especially in high-detail regions such as the alveolar ridge or cranial sutures [5]. For CT, optimal slice thickness typically falls within 0.50–1.25 mm, depending on the clinical context. Additionally, the application of high-pass spatial filters during post-processing can improve edge definition and compensate for blurring caused by partial volume averaging. These filters emphasize high-frequency components of the image, thus enhancing the visibility of small anatomical structures [23].

Recent studies have confirmed that reducing voxel size in CBCT improves diagnostic accuracy in fine-detail imaging tasks. For example, S. Murat et al. (2025) demonstrated that smaller voxel sizes significantly improved CBCT-derived measurement accuracy compared to micro-CT [24]. Similarly, highlighted voxel size has been identified as a major determinant of registration accuracy in facial imaging, while AI-based CBCT resolution enhancement models have been proposed to reduce partial volume artifacts and improve image clarity in dental and endodontic applications [25].

As imaging demands increase in precision-driven fields like CMF surgery and endodontics, minimizing partial volume artifacts remains a critical factor in optimizing CBCT image quality and ensuring accurate clinical outcomes.

Impact of artifacts on segmentation accuracy. This issue is especially pronounced in CBCT imaging, which is inherently more susceptible to artifacts due to its lower radiation dose, limited detector dynamic range, and wider cone beam geometry. The presence of such artifacts can substantially impair segmentation accuracy, with soft tissue boundaries being particularly vulnerable because of low contrast resolution and beam-related distortions. One notable example is beam hardening and scatter artifacts, which cause non-uniform attenuation and result in blurred or artificially altered tissue boundaries. In maxillofacial CBCT studies, segmentation errors of up to 1.5 mm have been reported in artifact-prone regions, a significant margin that can compromise the clinical accuracy of surgical or prosthetic interventions [26].

Metal artifacts, commonly encountered in dental and orthopedic imaging, present an additional challenge. High-density restorations, implants, and surgical hardware cause severe streaking and signal voids that obscure the surrounding bone and soft tissues. This distortion can lead to mislocalization of implants, inaccurate bone delineation, and compromised preoperative planning. In radiation therapy, segmentation errors caused by artifacts can translate into inaccurate dose mapping, risking underdosing of the target or unintended exposure to surrounding critical structures,

Table 2. Comparison of traditional vs AI-based artifact correction techniques in CT and CBCT imaging

Feature	Traditional methods	AI-based methods	Citations
Accuracy (Dice)	0.65–0.80 depending on filter type and modality (MAR, beam hardening correction)	0.85–0.95 using deep learning (CNN, GAN, b-MAR) on CBCT datasets	[24,25,26]
Processing time	~1–5 min per scan using conventional iterative reconstruction or MAR filters	0.5–2.0 min (depending on GPU capacity); real-time possible in some cases	[22]
Clinical readiness	Fully integrated into major CT / CBCT systems; FDA (Food and Drug Administration) cleared	Mostly experimental; limited FDA/CE (Conformité Européenne) approvals; general-purpose AI correction not yet widely cleared	–
Artifact coverage	Optimized for one type (e.g., beam hardening or motion)	Can learn multiple artifact patterns simultaneously (motion + noise + beam hardening)	[22,25]
Scalability	Vendor-dependent; tuned to scanner models	Highly scalable across platforms, but robustness to patient anatomy and diverse scanners remains a challenge	–

thereby affecting both treatment efficacy and patient safety [25].

Recent advances in deep learning have introduced AI-driven segmentation models that substantially improve robustness against artifacts. Automated 3D segmentation frameworks such as nnU-Net v2 have demonstrated strong performance in CBCT datasets, achieving reliable detection of fine structures with Dice similarity coefficients (DSC) >0.90 even in artifact-rich scans [27]. Similarly, multi-algorithm comparisons in CMF imaging confirmed that AI-based CBCT segmentation consistently outperforms manual and semi-automated methods, particularly in complex anatomical zones [20]. More advanced strategies, including deep ensemble learning and hybrid multi-structure segmentation pipelines, have further improved accuracy for surgical planning tasks, reducing variability and increasing reproducibility across patient datasets [28].

Comparison of traditional and AI-based artifact correction techniques. Traditional artifact correction techniques in CT and CBCT imaging – such as beam hardening filters, MAR algorithms, and iterative reconstruction – have been widely used in commercial scanners for years. These methods typically address a single artifact type and offer moderate segmentation accuracy, with Dice coefficients ranging from 0.65 to 0.80 depending on the anatomical region and imaging modality (Table 2).

In contrast, AI-based correction methods, particularly deep learning approaches using convolutional neural networks and generative adversarial networks, demonstrate significantly higher segmentation precision, often achieving Dice scores between 0.85 and 0.95 on benchmark datasets (Table 2). These methods excel at modeling complex, overlapping artifacts such as scatter and motion simultaneously and can reconstruct missing anatomical details around metal implants more effectively than traditional techniques.

Processing time is also markedly improved. AI models, when executed on modern GPUs, can produce corrected scans in under 2 minutes, with some achieving near real-time performance.

Challenges and future directions. Despite their promising capabilities, AI-based artifact correction techniques remain underutilized in routine clinical practice. Many models have been validated only in controlled, retrospective, or single-vendor environments, limiting their generalizability. Furthermore, current AI systems often target individual artifact types, while in real-world clinical imaging, multiple artifacts frequently co-occur – interacting in ways

that simple single-mode correction cannot resolve. Another barrier is regulatory approval, as most models have not undergone the multi-center clinical validation and safety testing required for integration into FDA- or CE-cleared diagnostic platforms.

To overcome these limitations, future research must prioritize large-scale, multi-institutional validation across diverse patient anatomies, scanner models, and imaging protocols. The development of hybrid or multi-task AI frameworks, capable of simultaneously correcting multiple artifact types, will be essential for practical deployment. Additionally, user-friendly integration into existing Picture Archiving and Communication System and imaging software platforms is needed to ensure smooth clinical adoption without disrupting established radiology workflows.

By addressing these challenges, AI-based artifact correction can transition from an experimental innovation to a clinical standard, enabling safer, faster, and more accurate diagnostic imaging across a wide range of applications in medicine and surgery.

Conclusions

1. The diagnostic effectiveness of cranio-maxillofacial imaging with CT and CBCT is largely determined by the adjustment of scanning parameters and reconstruction algorithms. Optimization of these parameters ensures high image quality and patient safety.

2. Nevertheless, imaging artifacts remain a significant obstacle. In CT and CBCT, such artifacts can decrease segmentation accuracy by up to 30 %, thereby complicating diagnostic evaluation.

3. Conventional correction methods (e. g. iterative reconstruction, beam-hardening filters, and metal artifact reduction algorithms) improve segmentation accuracy by only 6–15 %. These approaches are generally tailored to individual artifact types and demonstrate limited effectiveness in complex or combined scenarios.

4. Artificial intelligence–based correction methods, including convolutional neural networks and generative adversarial networks, show improvements in segmentation accuracy of up to 30 %. These techniques can simultaneously address multiple artifact sources and enable real-time reconstruction. However, AI-based algorithms remain at an experimental stage; their clinical effectiveness, reliability, reproducibility, and generalizability are still under investigation and require further validation.

Prospects for further research. Future research should focus on the development of hybrid correction frameworks that integrate validated AI models with conventional reconstruction approaches, with particular emphasis on ensuring clinical reliability and regulatory compliance.

Funding

The study was performed without financial support.

Information about the authors:

Tsarenko M. A., Postgraduate Student, Department of Biomedical Engineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute".

ORCID ID: [0009-0004-8719-094X](https://orcid.org/0009-0004-8719-094X)

Kalashnikova L. Ye., PhD, Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute".

ORCID ID: [0000-0002-4809-5446](https://orcid.org/0000-0002-4809-5446)

Відомості про авторів:

Царенко М. А., аспірант каф. біомедичної інженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».

Калашнікова Л. Є., канд. біол. наук, доцент каф. біомедичної інженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».



Mykola Tsarenko (Микола Царенко)
mykola.tsarenko94@gmail.com

References

- Loughlin A, Bhatti N, Adams A. Imaging of Trauma and Acquired Conditions of the Temporomandibular Joint. *Neuroimaging Clin N Am.* 2025;35(4):477-87. doi: [10.1016/j.nic.2025.06.006](https://doi.org/10.1016/j.nic.2025.06.006)
- Gaêta-Araujo H, Chang M, Felizardo H, Tirapelli C, Oliveira-Santos C. Accuracy of bone graft loss assessment around titanium and zirconium implants at varying voxel sizes – An ex vivo CBCT study. *Digital Dentistry Journal.* 2025;1(1):100006. doi: [10.1016/j.ddj.2025.100006](https://doi.org/10.1016/j.ddj.2025.100006)
- Regnstrand T, Top SK, Karsten A, Jacobs R, Benchimol D. Dose Reduction by Field of View Optimisation in Cone-Beam Computed Tomography of Unilateral Alveolar Clefts. *Orthod Craniofac Res.* 2025;28(5):820-5. doi: [10.1111/ocr.12938](https://doi.org/10.1111/ocr.12938)
- Al-Haj Husain A, Mergen V, Valdec S, Winkelhofer S, Alkadhi H, Essig H, et al. Cone-beam versus photon-counting detector CT: Influence of dose variations on the detection of simulated mandibular osseous lesions. *J Cranio-maxillofac Surg.* 2025;53(8):1236-45. doi: [10.1016/j.jcms.2025.04.023](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2025.04.023)
- Mortazavi S, Khadem-Reza ZK, Parvaresh M. Investigation of the effect of field of view on the amount of dental implant artifacts in cone beam computed tomography images. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2024;55(1):192. doi: [10.1186/s43055-024-01274-3](https://doi.org/10.1186/s43055-024-01274-3)
- Jiang S, Sun Y, Xu S, Zhang Z, Wu Z. Metal artifact correction in industrial CT images based on a dual-domain joint deep learning framework. *Appl Sci (Basel).* 2024;14(8):3261. doi: [10.3390/app14083261](https://doi.org/10.3390/app14083261)
- Majidpour J, Ahmed HA, Ahmed MH, Jalal SI, Arabi H. Applications of GAN models in breast cancer detection: A comprehensive review. *Arch Comput Methods Eng.* 2026;33(1):859-915. doi: [10.1007/s11831-025-10323-7](https://doi.org/10.1007/s11831-025-10323-7)
- Spengelink IM, Heidkamp J, Verhoeven RL, Jenniskens SF, Fantin A, Fischer P, et al. Feasibility of a Prototype Image Reconstruction Algorithm for Motion Correction in Interventional Cone-Beam CT Scans. *Acad Radiol.* 2024;31(6):2434-43. doi: [10.1016/j.acra.2023.12.030](https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.12.030)
- Seidel D, Neugebauer J, Dhom G, Weinhold O, Zimmermann KP, Sader R, et al. A Comparative Evaluation of the Primary and Secondary Stability of Dental Implants with Progressive and Conventional Thread Designs: A Prospective Non-Interventional Study of 100 Implants in 62 Patients. *J Clin Med.* 2025;14(9):3040. doi: [10.3390/jcm14093040](https://doi.org/10.3390/jcm14093040)
- de Win M. Imaging of the Orbit: "Current Concepts". In: *Surgery in and around the Orbit.* Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 121-39. Available from: [10.1007/978-3-031-40697-3_4](https://doi.org/10.1007/978-3-031-40697-3_4)
- Valls-Esteve A, Adell-Gómez N, Munuera J, Bagatto D, Tel A. Dedicated acquisition protocols in radiology for virtual surgical planning and 3D printing. In: *Atlas of Virtual Surgical Planning and 3D Printing for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* Cham: Springer Nature Switzerland; 2025. p. 27-49. Available from: [10.1007/978-3-031-94495-6_2](https://doi.org/10.1007/978-3-031-94495-6_2)
- Lievens M, De Kock L, Ureel M, Villeirs G, Van Paepegem W, Coopman R. The Accuracy of an Optical White Light Desktop 3D Scanner and Cone Beam CT Scanner Compared to a Multi-Slice CT Scanner to Digitize Anatomical 3D Models: A Pilot Study. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr.* 2025;18(2):27. doi: [10.3390/cmtr18020027](https://doi.org/10.3390/cmtr18020027)
- Únal SY, Namdar Pekiner F. Evaluation of the mandibular canal and the third mandibular molar relationship by CBCT with a deep learning approach. *Oral Radiol.* 2025;41(2):222-30. doi: [10.1007/s11282-024-00793-z](https://doi.org/10.1007/s11282-024-00793-z)
- Ge W, Liu Z, Cui H, Yuan X, Yang Y. A comprehensive dual energy method for CBCT metal artifact reduction. *Phys Med Biol.* 2024;70(1). doi: [10.1088/1361-6560/ad9db1](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ad9db1)
- de Oliveira V, Queiroz PM, Simões AR, Alves M, Jardini M, Costa A, et al. Voxel Size and Field of View Influence on Periodontal Bone Assessment Using Four CBCT Systems: An Experimental Ex Vivo Analysis. *Tomography.* 2025;11(7):74. doi: [10.3390/tomography11070074](https://doi.org/10.3390/tomography11070074)
- Han X, Wei D, Jiang X, Di P, Yi C, Lin Y. Digital registration versus cone-beam computed tomography for evaluating implant position: a prospective cohort study. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):304. doi: [10.1186/s12903-024-04088-x](https://doi.org/10.1186/s12903-024-04088-x)
- Bohner L, Parize H, Cordeiro J, Laureano NK, Kleinheinz J, Caldas RA, et al. Bone quality assessment around dental implants in cone-beam CT images: effect of rotation mode and metal artefact reduction tool. *Dentomaxillofac Radiol.* 2025;54(4):286-93. doi: [10.1093/dmfr/twaf003](https://doi.org/10.1093/dmfr/twaf003)
- Matta RE, Knapp Giacaman S, Wiesmueller M, Lutz R, Uder M, Wichmann M, et al. Quantitative analysis of zirconia and titanium implant artefacts in three-dimensional virtual models of multi-slice CT and cone beam CT: does scan protocol matter? *Dentomaxillofac Radiol.* 2023;52(8):20230275. doi: [10.1259/dmfr.20230275](https://doi.org/10.1259/dmfr.20230275)
- Liu Y, Lu K, Yin FF. Deep learning-based projection extrapolation for limited-angle CBCT reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2025;123(1):e756. doi: [10.1016/j.ijrobp.2025.06.3202](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2025.06.3202)
- Jaeggi MK, Ghamri M, Dritsas K, Psomiadis S, Verna C, Halazonetis D, et al. Accuracy of anterior cranial base surfaces acquired from computed tomography imaging. *Sci Rep.* 2025;15(1):24321. doi: [10.1038/s41598-025-09104-w](https://doi.org/10.1038/s41598-025-09104-w)
- Zhang C, Xie Y, Liang X. XGenRecon: A new perspective in ultrasparse volumetric CBCT reconstruction through geometry-controlled X-ray projection generation. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci.* 2025;9(1):95-106. doi: [10.1109/trpms.2024.3420742](https://doi.org/10.1109/trpms.2024.3420742)
- Schulze R, Heil U, Gross D, Bruellmann DD, Dranischnikow E, Schwanecke U, et al. Artefacts in CBCT: a review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2011;40(5):265-73. doi: [10.1259/dmfr/30642039](https://doi.org/10.1259/dmfr/30642039)
- Aljaafari L, Speight R, Buckley DL, Bird D, Al-Qaisieh B. Clinical validation of using a commercial synthetic-computed tomography solution for brain MRI-only radiotherapy treatment planning. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2025;35:100328. doi: [10.1016/j.tipspro.2025.100328](https://doi.org/10.1016/j.tipspro.2025.100328)
- Murat S, Kamburoğlu K, Vazquez D, Nart LJ, Azcona V, Benitez LE, et al. In Vitro Evaluation of Accuracy of CBCT-Derived Volumes in Maxillary Defects: Effects of kVp, Device, and Software. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(10):1247. doi: [10.3390/diagnostics15101247](https://doi.org/10.3390/diagnostics15101247)
- Ji Y, Chen Y, Liu G, Long Z, Gao Y, Huang D, et al. Construction and Evaluation of an AI-based CBCT Resolution Optimization Technique for Extracted Teeth. *J Endod.* 2024;50(9):1298-306. doi: [10.1016/j.joen.2024.05.015](https://doi.org/10.1016/j.joen.2024.05.015)
- Minhas S, Wu TH, Kim DG, Chen S, Wu YC, Ko CC. Artificial Intelligence for 3D Reconstruction from 2D Panoramic X-rays to Assess Maxillary Impacted Canines. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(2):196. doi: [10.3390/diagnostics14020196](https://doi.org/10.3390/diagnostics14020196)
- Al-Haj Husain A, Mergen V, Sandhu S, Wagner M, Demmert TT, Alkadhi H, et al. Postoperative assessment of fracture reduction and osteosynthesis materials using photon-counting detector CT in maxillofacial trauma – a pilot study. *Oral Maxillofac Surg.* 2025;29(1):171. doi: [10.1007/s10006-025-01470-z](https://doi.org/10.1007/s10006-025-01470-z)
- Niño-Sandoval TC, Landim FS, Vasconcelos B. Deep learning for orbital fracture detection and reconstruction: A systematic review on diagnostic accuracy and surgical planning. *J Cranio-maxillofac Surg.* 2025;53(9):1501-10. doi: [10.1016/j.jcms.2025.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2025.06.008)

Two cases of open and video-assisted thoracoscopic approaches to superior vena cava in combat trauma in Ukraine

Ya. V. Tielushko^{1,2,A,B,D,F}, K. V. Gumeniuk^{3,F}, Iu. O. Mikheiev^{1,2,F}, S. Shackelford^{4,D}, S. I. Savchenko^{1,2,C}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine, ³Command of the Medical Forces of the Armed Forces of Ukraine, ⁴US Air Force Academy, United States

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

Keywords:

combat trauma, superior vena cava injury, video-assisted thoracoscopic surgery, combat casualty care.

Ключові слова:

бойова травма, поранення верхньої порожнистої вени, відеоторакоскопічна хірургія, допомога пораненим у бою.

Надійшла до редакції /
Received: 19.02.2026

Після доопрацювання /
Revised: 20.04.2026

Схвалено до друку /
Accepted: 24.04.2026

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Aim: to analyze the clinical features and surgical outcomes of combat-related superior vena cava injuries and to determine the optimal operative strategy considering the mechanism of injury, severity of the patient's condition, and associated thoracic damage.

Materials and methods. The article presents two clinical cases of combat trauma involving injury to the superior vena cava treated in Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine. Both patients sustained penetrating thoracic injuries caused by explosive fragments during hostilities. Clinical data, imaging findings, intraoperative observations, surgical techniques, and postoperative outcomes were analyzed. Two different surgical approaches were used depending on the patient's clinical condition, injury characteristics, and anatomical localization of the vascular damage: open surgical repair and video-assisted thoracoscopic surgery. Particular attention was paid to the mechanism of injury, associated thoracic damage, hemodynamic stability, and the feasibility of minimally invasive intervention in combat trauma settings.

Results. In the first case, the patient underwent open surgical repair of the superior vena cava due to the severity of injury and associated thoracic damage. In the second case, a video-assisted thoracoscopic approach was successfully used for removal of the foreign body and repair of the vascular wall. Both patients survived and demonstrated favorable postoperative outcomes without major complications. These cases illustrate that modern combat injuries caused by low-velocity fragments may allow delayed surgical management due to temporary sealing of the vascular defect by the fragment itself. This phenomenon may facilitate planned surgical intervention after evacuation to a specialized medical facility.

Conclusions. Injuries of the superior vena cava in combat trauma are rare but potentially life-threatening conditions that require prompt diagnosis and individualized surgical management. Both open surgery and video-assisted thoracoscopic techniques can be effective treatment options. The choice of surgical approach should depend on the patient's physiological status, the mechanism of injury, the extent of associated thoracic damage, and the overall survivability potential.

Modern medical technology. 2026;18(2):149-154

Два випадки застосування відкритого та відеоторакоскопічного доступу до верхньої порожнистої вени при бойовій травмі в Україні

Я. В. Телушко, К. В. Гуменюк, Ю. О. Міхеев, С. Шакелфорд, С. І. Савченко

Мета роботи – проаналізувати клінічні особливості та результати хірургічного лікування бойових ушкоджень верхньої порожнистої вени, а також визначити оптимальну тактику оперативного втручання, враховуючи механізм травми, тяжкість стану пацієнта та супутні пошкодження органів грудної клітки.

Матеріали і методи. Наведено два клінічні випадки бойової травми з ушкодженням верхньої порожнистої вени; пацієнти перебували на лікуванні в Запорізькому військовому госпіталі (Україна). Обидва пацієнти отримали вогнепальні осколкові проникні поранення грудної клітки під час бойових дій. Проаналізовано клінічні дані, результати інструментальних досліджень, інтраопераційні знахідки, особливості оперативного втручання та післяопераційний перебіг. Залежно від клінічного стану пацієнта, характеру поранення та локалізації ушкодження судини застосовано два різні хірургічні підходи – виконано відкриту операцію та відеоторакоскопічне втручання. Особливу увагу приділено механізму травми, супутнім ушкодженням органів грудної клітки, гемодинамічній стабільності пацієнтів і можливості застосування малоінвазивних технологій при бойовій травмі.

Результати. У першому клінічному випадку виконано відкрите оперативне втручання з ушиванням ушкодження верхньої порожнистої вени через тяжкість травми та наявність супутніх ушкоджень. У другому випадку успішно застосовано відеоторакоскопічний доступ для видалення стороннього тіла та відновлення стінки судини. Обидва пацієнти вижили, післяопераційний період мав сприятливий перебіг, минув без ускладнень. Наведені спостереження показали, що при сучасних бойових пораненнях, спричинених низькошвидкісними

© The Author(s) 2026
This is an open access article
under the
Creative Commons
CC BY-NC 4.0 license

уламками, інколи можливе тимчасове «герметизування» дефекту судини самим уламком, що дає змогу виконати відстрочене оперативне втручання після евакуації до спеціалізованого лікувального закладу.

Висновки. Ушкодження верхньої порожнистої вени при бойовій травмі – рідкісні, але потенційно життєво небезпечні стани, що потребують своєчасної діагностики й індивідуалізованого хірургічного підходу. Відкриті операції, як і відеоторакокопічні втручання, можуть бути ефективними методами лікування. Вибір оперативної тактики має залежати від загального стану пацієнта, механізму травми, обсягу супутніх ушкоджень та прогнозу виживання.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 2(69). С. 149-154

Penetrating injuries to the superior vena cava (SVC) are rare and often fatal. Existing literature primarily describes stab wounds and gunshot injuries to the SVC, with few reports on combat-related trauma involving this vessel. The injury mechanisms observed in the Ukrainian conflict significantly differ from those reported in previous wars. Unlike prior armed conflicts, where gunshot wounds predominated, most combat-related vascular injuries in Ukraine result from blast fragments, including those from drone-detonated explosives. Notably, small, low-velocity fragments may, in some cases, embed within the vascular wall, effectively sealing the defect and preventing immediate exsanguination. This phenomenon allows for prolonged casualty evacuation and facilitates delayed but planned surgical interventions. However, in the current operational environment, prolonged evacuation times – due to tactical constraints and deliberate targeting of medical assets – often exceed the conventional “golden hour”, impacting patient outcomes.

The majority of reported vena cava injuries involve the inferior vena cava [1,2]. Literature predominantly focuses on case reports, diagnostic evaluations, and management strategies that address both arterial and venous trauma, as well as contemporary approaches to reconstructive aortic surgery in complex pathologies [1,3,4]. Vascular injuries are classified into blunt, penetrating, and iatrogenic etiologies [1,2]. The largest published series of combat-related vena cava injuries, consisting of 82 cases, was reported during the Vietnam War; however, all involved the inferior vena cava [3]. Successful surgical repair of SVC injuries remains infrequent, with only a limited number of cases documented [3,5,6]. Although temporary hemostasis may be achieved through soft clot formation in certain injuries, a high index of suspicion for major vascular trauma is required [1,2,7].

The management of SVC injuries remains complex and context dependent. Permissive hypotension resuscitation strategies may be beneficial in preventing excessive hemorrhage in critically injured patients [8]. In select cases, vascular ligation has been employed as a life-saving measure [9], while in others, endovascular stenting has demonstrated efficacy in achieving hemostasis [10]. However, existing literature largely omits technical considerations for the surgical repair of SVC injuries in the setting of combat trauma, particularly those resulting from blast fragmentation. Additionally, no reported cases describe the use of video-assisted thoracoscopic (VATS) surgery for combat-related mediastinal vascular trauma.

At our Role 3 institution, we managed two cases of SVC fragment injuries, in which the retained metallic fragment functioned as a temporary vascular seal. Given that SVC injuries are both

rare and highly lethal [11], these cases contribute valuable insight into the evolving understanding of combat vascular trauma and its management as part of future investigations.

Aim

To analyze the clinical features and surgical outcomes of combat-related superior vena cava injuries and to determine the optimal operative strategy considering the mechanism of injury, severity of the patient's condition, and associated thoracic damage.

Materials and methods

This study reports our experience in managing two cases of SVC injury. The study was conducted in accordance with bioethical standards and was approved by the Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No. 4, dated March 12, 2026). Written informed consent was obtained from all eligible patients.

Results

Clinical case 1. Our first patient was a 45-year-old male who was injured during mortar shelling, 20 hours prior to admission. Initial medical care provided by the forward surgical team 18 hours after the injury included: occlusive dressing of the wound without drainage of the pleural cavity. During evacuation by ground assets, the patient was in stable condition without signs of blood loss or respiratory compromise.

His past medical history was notable for a 27 pack-year history of smoking, otherwise unremarkable.

On hospital admission, the patient had the following findings on physical exam: normal vital signs; coarse breath sounds, diminished on the right. On the right side of his chest, he was noted to have an entry wound in the deltopectoral groove near the shoulder joint with a 1 x 2 cm skin defect and abrasions of the wound margins, without active bleeding and no evidence for air movement.

Chest computed tomography (CT) without intravenous contrast per local protocol showed a small right-sided apical pneumothorax, 11-mm right hemothorax, intramuscular emphysema of the right chest wall, an area of focal consolidation with pneumatocele and surrounding “ground glass” opacity in the 5th segment of the right lung; 15 mm metallic foreign body at the level of the right auricle adjacent to the vena cava; and 5-mm hemopericardium (Fig. 1).

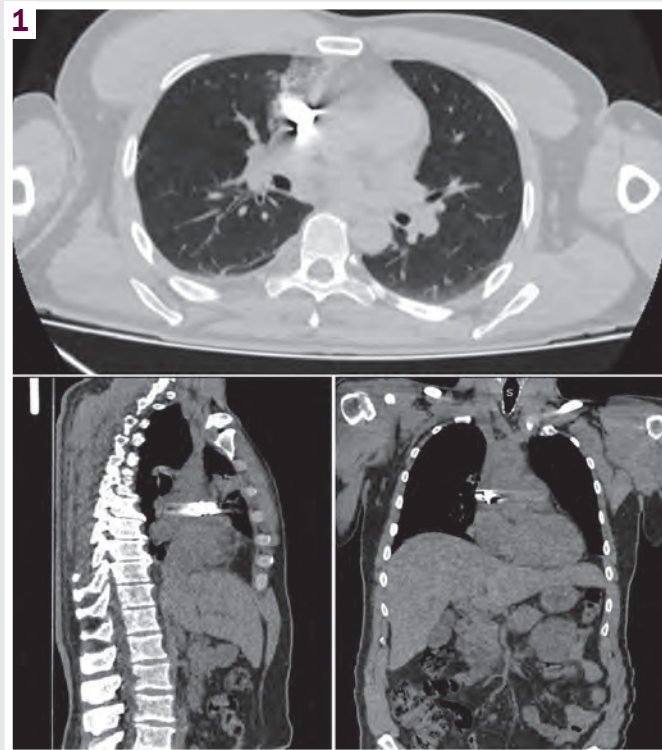


Fig. 1. Case 1, CT scan of the chest showing a metallic foreign body in the anterior mediastinum projecting over the SVC and associated with a small right-sided hemothorax and hemopericardium; double contour of the foreign body is caused by motion artefact and confirms contact with a moving structure.

With a metallic fragment localized in the anterior mediastinum near the great vessels, a high index of suspicion for vascular injury was maintained. In our surgical planning, we needed to account for control of the great vessels in the mediastinum, removal of metallic foreign body, and potential repair of presumed SVC injury.

During the surgical intervention, the patient was positioned supine with 30 degrees elevation of the right side. Following anterior thoracotomy in the 5th intercostal space, 300 mL of blood and clots were removed from the pleural cavity. On the pericardium at the confluence with the SVC, we noted a 1-cm tissue defect with the edge of a metallic foreign body protruding in the center. Any manipulations near the foreign body resulted in leakage of dark blood. Packing with surgical sponges was performed to facilitate evaluation for other injuries; the lung was freed from the inferior pulmonary ligament and tidal volume was reduced on the ventilator. A pericardiectomy was then performed anterior to the phrenic nerve. As a result, 80 mL of serosanguinous fluid was removed from the pericardial sac. A metallic fragment was localized in the wall of the intrapericardial SVC. Prior to fragment removal, the lateral wall of the SVC was elevated and clamped longitudinally without interrupting blood flow. The fragment was safely removed, and the SVC wall defect was repaired. The postoperative course was uneventful. The chest tube was removed on postoperative day 4. On postoperative day 7, the patient was evacuated to the next Role of care.

Clinical case 2. Our second patient was a 52-year-old male who was injured 9 hours prior to hospital arrival as a result of

a drone strike. Five hours after the injury, he was evacuated to Role 2. Injuries included: severe penetrating head injury, penetrating right chest injury and right upper extremity trauma with vascular injury and humeral fracture. The forward surgical team at Role 2, which does not have CT or neurosurgical capability, placed a right-sided chest tube, ligated the right brachial vein, and placed an external fixator for the complex right upper extremity injury. Damage control resuscitation with 2 units of red blood cells and 2 units of plasma was performed. The patient was mechanically ventilated and further evacuated by ground to Role 3.

His past medical history was notable for 36 pack-year history of smoking, otherwise unremarkable. The patient arrived at Role 3 on mechanical ventilation with normal vital signs. Exam findings included penetrating ballistic head trauma to the right parietal region with leakage of cerebrospinal fluid through an open skull fracture; Glasgow coma score 11T; multiple fragment wounds of the posterior and lateral torso; chest tube in the right pleural cavity drained about 100 mL of blood without air leak; and right upper arm external fixator with penetrating injury of the right shoulder with soft tissue defects and ballistic fracture of the right humerus.

Initial work-up included CT of head, chest, abdomen and pelvis without contrast (per local protocol), X-rays of the right upper extremity and laboratory analysis. CT showed the following findings: penetrating fragment injury of the right parietal region of the skull and brain with pneumocephalus, ballistic penetrating injury of the right chest with a fragment at the lung base, right pneumothorax, right pulmonary contusion, pneumomediastinum,

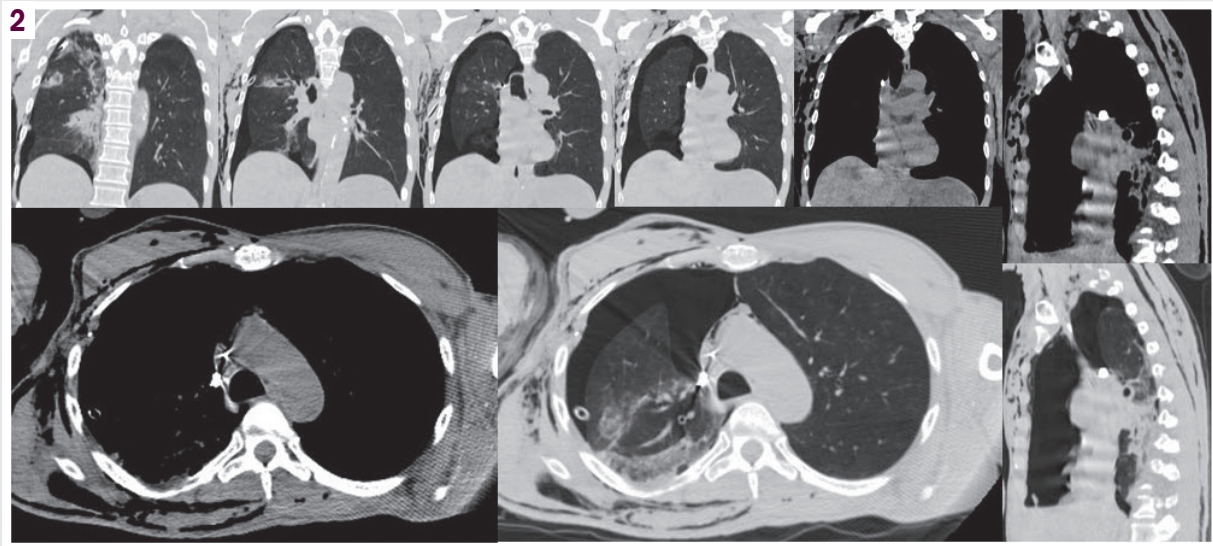


Fig. 2. Case 2, a series of CT slices of the chest showing a fragment in the SVC, also penetrating injury of the lung parenchyma, and right-sided hemopneumothorax; vascular catheter is noted in the lumen of the vessel.

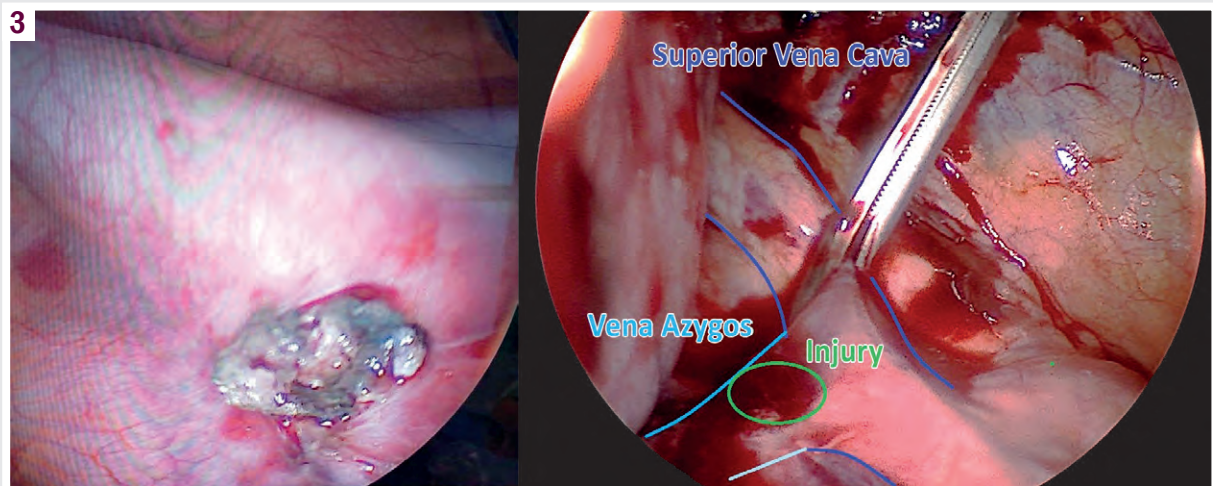


Fig. 3. Case 2, intraoperative picture of the SVC injury site, a fragment is lodged in the vessel wall; bleeding control is achieved before suturing the injury site.



Fig. 4. Case 2, postoperative 1-view X-ray of the chest in anteroposterior projection.

and multiple fragments within the soft tissues of the back and abdominal wall. The surgical team performed an independent evaluation of the CT images and raised suspicion for a fragment injury of the SVC (*Fig. 2*). X-ray of the right shoulder: comminuted displaced fracture of the middle third of the humerus; multiple metallic foreign bodies in the soft tissues of the neck, shoulder, and the right chest.

Pre-operative diagnosis: Blast injury. Penetrating fragment injury of the head with an entry wound in the right parietal region, metallic and bone fragments within the brain parenchyma, depressed open parietal bone fracture, cerebrospinal fluid leakage, pneumocephalus; fragments within the soft tissues of the supraorbital and parieto-occipital regions of the scalp; penetrating fragment injury of the right chest, right lung laceration, fragment injury of the SVC, right hemopneumothorax; multiple fragments within the soft tissues of the trunk; fragment injury of the right shoulder, ballistic comminuted and displaced fracture of middle third of the right humerus; right brachial vein injury and right brachial artery contusion, with multiple retained foreign bodies within the soft tissues of the right upper extremity.

Emergency neurosurgical intervention was a priority in this patient, and he was taken to the operating room for craniectomy. Wound debridement and parietal bone resection were performed; metallic and bone fragments were removed. The dural defect was closed with periosteum. Concurrently with the neurosurgical team, a second team debrided the right shoulder and repaired the neurovascular bundle of the right upper extremity. A second chest drain was placed. The patient required ongoing damage control resuscitation during the surgery due to recurrent episodes of hemodynamic instability with hypotension. During postoperative observation, his lung mostly expanded but atelectasis of the right lower lobe persisted. He did not have any further blood loss from the right pleural space, but an air leak persisted. It was known that a metallic foreign body was retained in the anterior-superior mediastinum, adjacent to the great vessels, which could potentially erode through the vessels and lead to life-threatening hemorrhage. Therefore 12 hours after the hospital admission, the decision was made to perform a right-sided VATS which revealed that the lung laceration was hemostatic and there was no air leak; a fragment was found to be lodged in the wall of the SVC above the confluence with the azygos vein. The lateral wall of the SVC was clamped longitudinally in order to isolate both the vascular defect and the foreign body (*Fig. 3*). The fragment was removed with a magnet, and the vessel wall was closed with a lateral vascular suture. Total blood loss of 50 mL was recorded.

A repeat chest X-ray showed re-expanded lungs, post-traumatic contusion of the right upper lobe, chest wall emphysema, chest tube present in the right pleural cavity, and retained metallic fragments in the right chest (*Fig. 4*).

On the 2nd day, the patient was transferred to the next Role of care in critical but hemodynamically stable condition, pharmacologically sedated and mechanically ventilated.

Discussion

Combat injuries in the Ukraine conflict are caused primarily by fragments due to weaponization of drones, artillery, or various

ballistic missiles. A lower energy fragment, rather than lacerating a major vessel and causing fatal hemorrhage, may “breach and lodge” into the vessel wall. This phenomenon facilitates casualty survival in the setting of prolonged evacuation and delayed access to surgical care. Under such circumstances, the clinical picture alone may be misleading, and further diagnostic delays may occur. Ballistic injuries caused by fragments have very diverse intracorporeal trajectories. CT is the diagnostic modality of choice for blast injury. It allows diagnosis of injuries with localization of fragments and their trajectories. However, metallic foreign bodies also cause significant artifacts during CT scanning, which may degrade the quality of imaging and may obscure significant findings in the surrounding tissues. Furthermore, it may be difficult to determine the exact location of the fragments near moving structures such as the heart, central vessels or the diaphragm, due to the motion artifact.

Our standard protocol, used in 95 % of studies, does not include intravenous contrast during CT imaging for trauma due to limited availability of contrast agents.

Surgical planning is influenced by several factors such as mechanism of injury, duration of evacuation and the overall patient's condition. Foreign body migration from another site should be considered [9]. Anesthesia should be administered with double-lumen endotracheal tube which allows for single-lung ventilation. This facilitates surgical access to the mediastinum and visualization during VATS. To prevent blood loss during foreign body removal and surgical repair of the SVC wall, we place vascular clamps in the longitudinal orientation on the lateral wall, along the long axis of the vessels.

Our two cases show that taking an individualized approach to surgical decision-making in case of penetrating injuries to the great vessels of the chest with foreign bodies lodged in the vessel wall, leads to best outcomes. VATS may be safely used in well-selected casualties. For best results it is also mandatory to consider the level of staff preparedness, current workload, and completeness of patient workup along with the patient's overall condition and injury complex. Appropriate imaging modalities must be available.

Conclusions

1. In Ukraine, combat injury patterns differ significantly from what was observed in other recent conflicts. Penetrating fragment injuries predominate among the combat casualties. Furthermore, tactical conditions and deliberate targeting of medical assets lead to prolonged evacuation delays.

2. Penetrating injuries of the superior vena cava with low velocity projectiles may lead to a “breach and lodge effect”. Fragments get lodged in the vessel wall and temporarily function as a “vascular patch”. In such settings, when vascular intervention is neither necessary nor feasible immediately following the injury, surgeons may have time to optimize operative planning.

3. In carefully selected patients, video-assisted thoracoscopy is a viable option for surgical repair of the penetrating injuries to the great vessels of the chest.

Funding

The study was performed without financial support.

Information about the authors:

Tielushko Ya. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Head of the Department of Thoracic Surgery, Major of the Medical Service, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-0745-6698](https://orcid.org/0000-0002-0745-6698)

Gumeniuk K. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Chief Surgeon of the Armed Forces of Ukraine, Colonel of the Medical Service, Command of the Medical Forces of the Armed Forces of Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8892-4061](https://orcid.org/0000-0001-8892-4061)

Mikheiev Iu. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Chief Surgeon, Major of the Medical Service, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-0305-1570](https://orcid.org/0000-0002-0305-1570)

Shackelford S., Colonel, United States Air Force, Medical Corps, US Air Force Academy, United States.

ORCID ID: [0000-0003-3585-2150](https://orcid.org/0000-0003-3585-2150)

Savchenko S. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Resident of the Thoracic Surgery Department, Lieutenant of the Medical Service, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4822-2556](https://orcid.org/0000-0002-4822-2556)

Відомості про авторів:

Телушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; зав. відділення торакальної хірургії, майор медичної служби, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

Гуменик К. В., д-р мед. наук, доцент, головний хірург Збройних Сил України, полковник медичної служби, Командування Медичних сил Збройних Сил України.

Міхеев Ю. О., д-р мед. наук, професор каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; провідний хірург, майор медичної служби, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

Шакелфорд С., полковник, Військово-повітряні сили США, Медична служба, Академія Військово-повітряних сил США.

Савченко С. І., канд. мед. наук, асистент каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ординатор відділення торакальної хірургії, лейтенант медичної служби, Запорізький військовий госпіталь, Україна.



Yaroslav Tielushko (Ярослав Телушко)
yv_tielushko@ukr.net

References

1. Kudsk KA, Bongard F, Lim RC Jr. Determinants of survival after vena caval injury. Analysis of a 14-year experience. Arch Surg. 1984;119(9):1009-12. doi: [10.1001/archsurg.1984.01390210013004](https://doi.org/10.1001/archsurg.1984.01390210013004)
2. Naidoo S, Hardcastle TC. Traumatic injury to the great vessels of the chest. Mediastinum. 2021;5:26. doi: [10.21037/med-21-15](https://doi.org/10.21037/med-21-15)
3. Haq AA, Restrepo CS, Lamus D, Ocazonez-Trujillo D, Vargas D. Thoracic venous injuries: an imaging and management overview. Emerg Radiol. 2016;23(3):291-301. doi: [10.1007/s10140-016-1386-1](https://doi.org/10.1007/s10140-016-1386-1)
4. Kravchenko VI, Makohonchuk IP, Osadovska IA, Kravchenko IM, Rudenko KV [Application of the frozen elephant trunk technique in surgical correction for complex pathology of the ascending aorta, aortic arch, and descending thoracic aorta]. Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(5): 405-9. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2025.5.339129](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.5.339129)
5. Shah SS, Heffernan DS, Howdieshell TR, Dietl CA. Two-stage reconstruction of the superior vena cava after gunshot to the chest. J Trauma. 2006;61(3):736-8. doi: [10.1097/01.ta.0000236541.84692.1d](https://doi.org/10.1097/01.ta.0000236541.84692.1d)

6. Robbs JV, Reddy E. Management options for penetrating injuries to the great veins of the neck and superior mediastinum. Surg Gynecol Obstet. 1987;165(4):323-6.
7. Sperry K. Scleral and conjunctival hemorrhages arising from a gunshot wound of the chest: a case report. J Forensic Sci. 1993;38(1):203-9. doi: [10.1520/JFS13394J](https://doi.org/10.1520/JFS13394J)
8. Thapaliya P, Ahmad T, Sikander N, Mazcuri M, Abid A. Saved by the Clot in Superior Vena Cava Injury. J Coll Physicians Surg Pak. 2022;32(8):1083-5. doi: [10.29271/jcpssp.2022.08.1083](https://doi.org/10.29271/jcpssp.2022.08.1083)
9. Nair R, Robbs JV, Muckart DJ. Management of penetrating cervicome-diastinal venous trauma. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000;19(1):65-9. doi: [10.1053/ejvs.1999.0965](https://doi.org/10.1053/ejvs.1999.0965)
10. Anaya-Ayala JE, Charlton-Ouw KM, Kaiser CL, Peden EK. Successful emergency endovascular treatment for superior vena cava injury. Ann Vasc Surg. 2009;23(1):139-41. doi: [10.1016/j.avsg.2008.02.016](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.02.016)
11. Taha AY. Shrapnel superior vena cava injury: Case report. Case Rep Clin Med. 2014;3(2):85-8. doi: [10.4236/crcm.2014.32021](https://doi.org/10.4236/crcm.2014.32021)