



ISSN 2308-2097 (print)
ISSN 2518-7880 (online)

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



Том 60,
№ 1,
2026

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 60, № 1, 2026

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif.ua.com



Open Journal System

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 60, № 1, 2026

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

УДК 61(091)

Видається за сприяння Громадської спілки
«Асоціація по вивченню та лікуванню
хвороб органів травлення» та
ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна
Тел.: +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com
https://gastro-journal.com

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro.journal.ukr@gmail.com

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Зовнішні рецензенти:

проф. Абатуров О.Є., проф. Чухрієнко Н.Д.

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України», протокол № 1 від 04.02.2026 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220. Категорія А.

Рестрація: ідентифікатор медіа R30-05636. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 3137 від 28.11.2024

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,53.
Тираж 3000 прим. Зам. 2026-gastro-99.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор — Степанов Юрій Миронович,

директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія:

Bor Serhat, MD, DSc, PhD, Professor, Ege University School
of Medicine, Bornova (Izmir, Turkey)

Bruno Vincenzi, MD, DSc, PhD, Associate Professor in Medical
Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Височина І.Л., д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної
медицини ФПО Дніпровського державного медичного
університету (Дніпро, Україна)

Гайдар Ю.А., д.м.н., с.н.с., керівник лабораторії патоморфології
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Губська О.Ю., д.м.н., професор, завідувачка кафедри терапії,
інфекційних хвороб та дерматовенерології Інституту
післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця (Київ, Україна)

Діденко В.І., д.м.н., заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Dumitrascu Dan L., MD, DSc, PhD, AGAF, Iuliu Hațieganu University
of Medicine and Pharmacy (Romania)

Мосійчук Л.М., д.м.н., зав. відділом захворювань шлунка,
дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Осьодло Г.В., д.м.н., професор, начальник кафедри військової
терапії Української військово-медичної академії МО України
(Київ, Україна)

Потабашний В.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри
терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського
державного медичного університету (Кривий Ріг, Україна)

Сірчак Є.С., д.м.н., професор, завідувачка кафедри
пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський
національний університет» (Ужгород, Україна)

Скрипник І.М., д.м.н., професор, проректор з науково-
педагогічної роботи і післядипломної освіти Полтавського
державного медичного університету (Полтава, Україна)

Харченко Н.В., д.м.н., професор, чл.-кор. НАМН України,
завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії
Національного університету охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика (Київ, Україна)

Хухліна О.С., д.м.н., професор, завідувачка кафедри
внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних
хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний
університет» (Чернівці, Україна)

Чернявський В.В., д.м.н., професор кафедри внутрішньої
медицини 1 Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця (Київ, Україна)

Шевченко Б.Ф., д.м.н., професор, головний науковий
співробітник відділу хірургії органів травлення ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Шипулін В.П., д.м.н., професор, директор Національного музею
медицини України, завідувач кафедри внутрішньої медицини 1
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,
заслужений лікар України (Київ, Україна)

Відповідальний секретар:

Завгородня Н.Ю., д.м.н., старший дослідник, завідувачка
відділу дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України» (Дніпро, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2026
© Заславський О.Ю., 2026

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia
Collection of Scientific Articles

Volume 60, № 1, 2026

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

UDC 61(091)

Published aided by Public Union
“Association for the Study and Treatment
of Digestive Diseases” and
NGO “Ukrainian Gastroenterological Association”



Founder

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”

Address of editorial office:

Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine
Tel. +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com
https://gastro-journal.com

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro.journal.ukr@gmail.com

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

External reviewers:

prof. Abaturov O.Ye., prof. Chukhrilenko N.D.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”, Protocol No 1 dated 04.02.2026.

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 21.02.2024 № 220.

Registration: Media identifier R30-05636. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 3137 dated 28.11.2024

In Ukrainian and English

Folio 60×84/8. Printer's sheet 9,53.
Circulation 3000 copies. Order 2026-gastro-99.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Yuriy Stepanov,

Director of SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine”, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, MD, DSc, PhD, Professor (Dnipro, Ukraine)

Editorial board:

Bor Serhat, MD, DSc, PhD, Professor, Ege University School of Medicine, Bornova (Izmir, Turkey)

Bruno Vincenzi, MD, DSc, PhD, Associate Professor in Medical Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Vysochyna I.L., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

Gaydar Yu.A., MD, DSc, PhD, Head of the laboratory of pathomorphology, SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine” (Dnipro, Ukraine)

Gubsko O.Yu., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology at the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU (Kyiv, Ukraine)

Didenko V.I., MD, DSc, PhD, Deputy Research Director of SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine” (Dnipro, Ukraine)

Dumitrascu Dan L., MD, DSc, PhD, AGAF, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy (Romania)

Mosiichuk L.M., MD, DSc, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Dietology and Clinical Nutrition of SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine” (Dnipro, Ukraine)

Osyodlo H.V., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy of the MoD of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Potabashnyi V.A., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical University (Kryvyi Rih, Ukraine)

Sirchak Ye.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Disease of HSEI “Uzhhorod National University” (Uzhhorod, Ukraine)

Skrypnyk I.M., MD, DSc, PhD, Professor, Vice Rector for Academic Work and Postgraduate Education in Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

Kharchenko N.V., MD, DSc, PhD, Professor, Correspondence Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Khukhlina O.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of HSEI of Ukraine “Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi, Ukraine)

Chernyavskiy V.V., MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine in Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

Shevchenko B.F., MD, DSc, PhD, Professor, Head Research Fellow at the Department of SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine” (Dnipro, Ukraine)

Shypulin V.P., MD, DSc, PhD, Professor, Director of the National Museum of Medicine of Ukraine, Head of the Department of Internal Medicine 1 in Bogomolets National Medical University, Honored Physician of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Executive secretary:

Natalia Zavhorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine” (Dnipro, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», 2026
© Zaslavsky O.Yu., 2026

Зміст

Оригінальні дослідження

Патологія верхніх відділів
травного каналу

- Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Петішко О.П.
Вплив факторів воєнного часу на розвиток
метаболических розладів у військовослужбовців
з ерозивно-виразковими ураженнями
езофагогастроуденальної зони 5

Хірургічне лікування патології
органів травлення

- Mardonov B.A., Kurbaniyazov Z.B., Rakhmanov K.E.,
Davlatov S.S., Nazarov Z.N., Nasimov A.M.
Ефективні підходи до реконструктивних операцій
при свіжих травмах та рубцевих звуженнях
загальних жовчних проток 12

Патологія підшлункової залози

- Чуклін С.М., Чуклін С.С.
Інтерлейкін-22 при гострому панкреатиті:
коли цитопротекція стає ризиком 17

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

- Кравчук С.Л., Бичков М.А.
Ефективність смартфон-асистованої програми
зі зниження ваги у жінок:
ретроспективне дослідження 36

Гастроентерологічні захворювання у дітей

- Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Шулъженко Д.Л.
Асоціація варіанта гена *TAS1R1*
rs17492553 зі смаковими уподобаннями
при дитячому ожирінні 41

Огляди та лекції

- Губська О.Ю., Ваньчицький А.О.
Центральні нейромодулятори
в гастроентерології та гастропсихології.
Фокус на синдром подразненого кишечника 48

- Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Власова О.М.
Гепатоцелюлярна карцинома: сучасні аспекти
міждисциплінарного менеджменту.
Частина 2. Лікування та профілактика 56

Історія медицини

- Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.
Дві іпостасі Інокентія Бутакова 72

Contents

Original Researches

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

- L.M. Mosiychuk, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko
Influence of wartime factors on the development
of metabolic disorders in military servicemen
with erosive-ulcerative lesions
of the esophagogastroduodenal zone 5

Surgical Treatment
of Digestive Pathology

- B.A. Mardonov, Z.B. Kurbaniyazov, K.E. Rakhmanov,
S.S. Davlatov, Z.N. Nazarov, A.M. Nasimov
Effective approaches to reconstructive surgeries
for fresh injuries and scar constrictions
of common bile ducts 12

Pancreatic Pathology

- S.M. Chooklin, S.S. Chuklin
IL-22 in acute pancreatitis:
when cytoprotection becomes a risk 17

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

- S.L. Kravchuk, M.A. Bychkov
Effectiveness of a smartphone-assisted
weight loss program in women:
a retrospective study 36

Gastrointestinal Diseases in Children

- A.E. Abaturon, A.O. Nikulina, D.L. Shulzhenko
Association of the variant rs17492553
TAS1R1 gene with taste preferences
in childhood obesity 41

Reviews and Lectures

- O.Yu. Gubska, A.O. Vanchytskyi
Central neuromodulators
in gastroenterology and gastropsychology.
Focus on irritable bowel syndrome 48

- Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Vlasova
Hepatocellular carcinoma: current aspects
of multidisciplinary management.
Part 2. Treatment and prevention 56

History of Medicine

- M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov
Two hypostases of Inokentii Butakov 72

УДК 616.32/.33-002+616.39

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.1.2026.712>

Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Петішко О.П.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Вплив факторів воєнного часу на розвиток метаболічних розладів у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроуденальної зони

Резюме. Метаболічний синдром є одним з основних чинників, що обтяжують перебіг ерозивно-виразкових уражень езофагогастроуденальної зони, зокрема у військовослужбовців. Визначення факторів воєнного часу, що сприяють розвитку метаболічних порушень у даній категорії хворих, дозволить вчасно запровадити профілактичні заходи та персоналізувати лікувальну тактику. **Мета дослідження:** визначити фактори ризику розвитку метаболічних розладів у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроуденальної зони в період воєнного часу. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 40 військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроуденальної зони: до I групи увійшли 27 пацієнтів без метаболічних розладів (вік становив $(37,74 \pm 1,65)$ року, ІМТ — $(27,69 \pm 0,91)$ кг/м²); до II групи — 13 хворих з метаболічними розладами (вік становив $(39,00 \pm 2,36)$ року, ІМТ — $(35,57 \pm 0,83)$ кг/м²). Для вивчення дії на людину факторів воєнного часу була розроблена анкета, яка включала низку запитань щодо психоемоційного страждання, фізичного навантаження, характеристики харчування, матеріально-фінансових втрат тощо. **Результати.** За результатами анкетування 65,0 % пацієнтів вказували на збільшення з початку війни психоемоційного навантаження, 40,0 % — фізичного навантаження. 57,5 % військовослужбовців відзначили порушення режиму харчування, 72,5 % — зміну якості їжі, 67,5 % — порушення сну. На момент госпіталізації у II групі відсоток військовослужбовців, які проходили службу в тилу, був майже утричі вищий, ніж у I групі (53,8 проти 18,5 %, $p = 0,055$), що сприяло зниженню їх загальної фізичної активності. Своє харчування з початку воєнного часу обстежені пацієнти характеризували так: збільшилося вживання консервованої їжі (67,5 %), фастфуду (12,5 %), макаронних і хлібобулочних виробів (47,5 %) з одночасним зменшенням у раціоні фруктів та овочів (57,5 %), м'яса (32,5 %), риби (40,0 %) та гарячої їжі (50,0 %), без суттєвої різниці між групами. Вірогідна різниця відмічена щодо збільшення жирної їжі, яку пацієнти з метаболічним синдромом в 3,6 рази частіше вживали порівняно з хворими без метаболічних порушень ($p = 0,027$). На нерегулярність харчування вказали 44,4 % військовослужбовців I групи проти 84,6 % пацієнтів II групи ($p = 0,039$). Військовослужбовці з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроуденальної зони та метаболічним синдромом удвічі частіше відзначали збільшення ваги ($p = 0,043$) та прискорене серцебиття ($p = 0,072$), в 1,7 рази — порушення сну ($p = 0,049$). **Висновки.** Факторами ризику розвитку метаболічних розладів у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроуденальної зони в період воєнного часу за даними анкетування визначені: нерегулярність харчування (OR = 6,88; $p = 0,025$), збільшення в раціоні жирної їжі (OR = 6,71; $p = 0,014$), служба в тилу (OR = 5,13; $p = 0,028$), порушення сну (OR = 9,60; $p = 0,042$). Виявлення цих факторів дозволить вчасно сформувати групу ризику для забезпечення військовослужбовців персоналізованими програмами профілактики.

Ключові слова: військовослужбовці Збройних сил України; ерозивно-виразкові ураження езофагогастроуденальної зони; метаболічні розлади

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Мосійчук Лідія Миколаївна, доктор медичних наук, завідувач відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastrodnepr@i.ua

For correspondence: Lidiia Mosiyuchuk, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastrodnepr@i.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні, ерозивно-виразкові ураження езофагогастро-дуоденальної зони залишаються актуальною проблемою гастроентерологічної науки та практики [1, 2].

За даними метааналізу, який включав 114 досліджень із загальною кількістю 759 100 учасників, в 28 % (95% ДІ 24–31 %) випадків діагностовано ерозивний езофагіт [3]. Найбільша поширеність ерозивного езофагіту відзначена в таких регіонах, як Африка (47 % [95% ДІ 27–68 %]) та Близький Схід (43 % [95% ДІ 28–60 %]). Поширеність в Америці (36 % [95% ДІ 30–42 %]) та Європі (34 % [95% ДІ 25–44 %]) вища, ніж в Азії (24 % [95% ДІ 22–27 %]). Авторами виділені п'ять країн з найвищою поширеністю: Індонезія (55 % [95% ДІ 42–68 %]), Індія (52 % [95% ДІ 44–59 %]), Нігерія (50 % [95% ДІ 42–58 %]), Перу (50 % [95% ДІ 44–56 %]) та Албанія (48 % [95% ДІ 43–52 %]). Країною з найнижчою сукупною поширеністю є Швеція (17 % [95% ДІ 15–19 %]). На рис. 1 подана карта поширеності ерозивного езофагіту, створена за допомогою <https://www.mapchart.net/>.

Значущими факторами ризику розвитку ерозивного езофагіту визначені вік понад 60 років (OR = 2,03 [1,81–2,28]), біла/європеоїдна раса (OR = 1,67 [1,40–1,99]), неодружений стан (OR = 1,08 [1,03–1,14]), наявність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) понад 5 років (OR = 1,27 [1,14–1,42]), загальне ожиріння (OR = 1,78 [1,61–1,98]), абдомінальне ожиріння (OR = 1,29 [1,18–1,42]), цукровий діабет (OR = 1,24 [1,17–1,32]), артеріальна гіпертензія (OR = 1,16 [1,09–1,23]), дисліпідемія (OR = 1,15 [1,06–1,24]), гіпертригліцеридемія (OR = 1,42 [1,29–1,57]) та неалкогольна жирова хвороба печінки (OR = 1,26 [1,18–1,34]) [3]. З'ясовано, що вісцеральне ожиріння є ключовим фактором ризику розвитку рефлюкс-ерозивного езофагіту в осіб віком 40–69 років [4]. Так, у 50,3 % осіб з ерозивним езофагітом діагностовано ожиріння, що вдвічі більше, ніж серед осіб з неерозивною формою — 26,5 % [5].

Виразкова хвороба шлунка вражає до 10 % населення світу протягом життя [6, 7]. За п'ятирічний період у Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» виявлено 3904 випадки кислотозалежних захворювань гастродуоденальної зони у військовослужбовців, 31 % з них мали виразкову хворобу шлунка чи дванадцятипалої кишки, а 40 % хворих на гастрити та дуоденіти — ерозивні ушкодження слизової оболонки [8]. З'ясовано, що значну роль у розвитку ерозивних уражень шлунка відіграють такі фактори ризику: інфекція *H. pylori*, вживання нестероїдних протизапальних препаратів, дуоденогастральний рефлюкс, надмірне вживання енергетичних напоїв, куріння, абдомінальне ожиріння, хірургічна патологія та стресовий фактор, а саме участь у бойових діях [9, 10].

Отже, метаболічний синдром є одним з основних чинників, що обтяжують перебіг ерозивно-виразкових уражень езофагогастро-дуоденальної зони, особливо в осіб з високим рівнем потреб, таких як військовослужбовці. Визначення факторів воєнного часу, що сприяють розвитку метаболічних порушень у даній категорії хворих, дозволить вчасно запровадити профілактичні заходи та персоналізувати лікувальну тактику.

Мета роботи: визначити фактори ризику розвитку метаболічних розладів у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастро-дуоденальної зони в період воєнного часу.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у 40 військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастро-дуоденальної зони. Середній вік хворих становив $(38,22 \pm 1,31)$ року, коливаючись від 26 до 53 років. У 15 (37,5 %) пацієнтів за результатами відеоендоскопічного дослідження діагностовано виразкову хворобу дванадцятипалої кишки у стадії загострення, у 4 (10,0 %) — виразкову хворобу шлунка, у 3 (7,5 %) — ерозивний

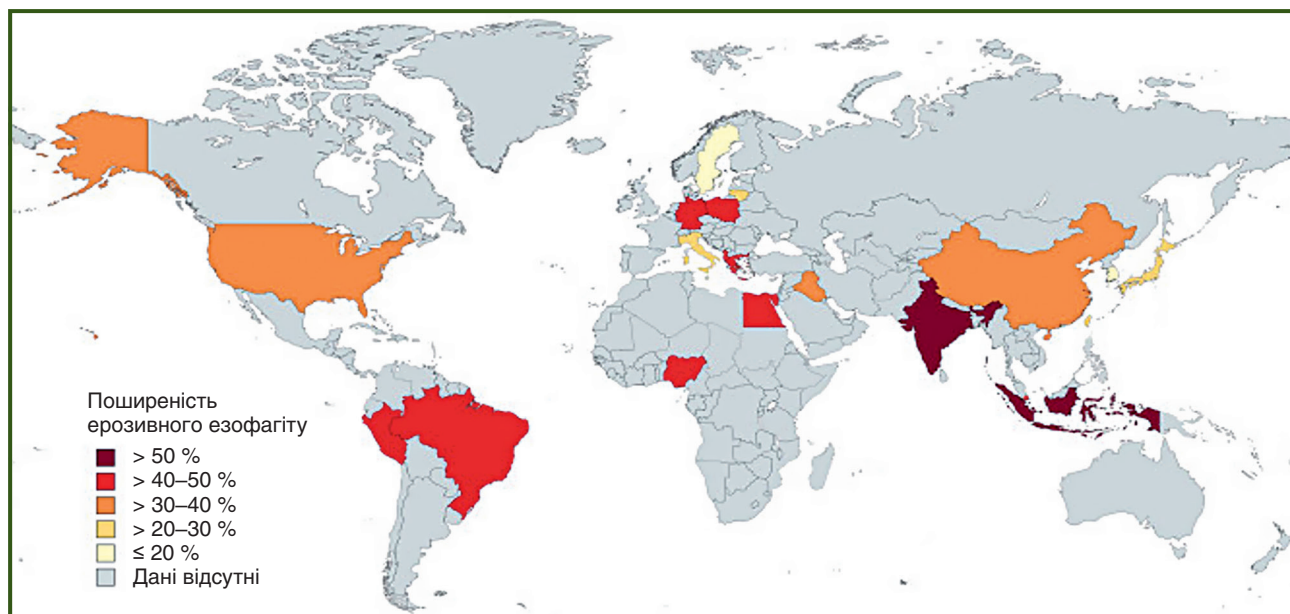


Рисунок 1 — Карта поширеності ерозивного езофагіту у світі [3]

гастроуденіт; 18 (45,0 %) пацієнтів страждали від ерозивного езофагіту: ступінь А — 4 особи, ступінь В — 12, ступінь С — 2 пацієнти. Пацієнти розподілені на групи залежно від наявності метаболічного синдрому згідно з критеріями Міжнародної діабетичної федерації. До I групи увійшли 27 пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроуденальної зони без метаболічних розладів (вік становив $(37,74 \pm 1,65)$ року, ІМТ — $(27,69 \pm 0,91)$ кг/м²); до II групи — 13 хворих з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроуденальної зони та метаболічними розладами (вік становив $(39,00 \pm 2,36)$ року, ІМТ — $(35,57 \pm 0,83)$ кг/м²). Під час виконання роботи дотримувалися етичних принципів проведення біомедичних досліджень, схвалених комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Для вивчення дії на людину факторів воєнного часу нами була розроблена анкета, яка включала запитання про психоемоційні страждання, фізичні навантаження, характеристики харчування, матеріально-фінансові втрати тощо.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Дані анкетування подані у вигляді абсолютної кількості випадків (n) та відсоткового значення (%). Для оцінки різниці показників застосовували критерій хі-квадрат (χ^2) з поправкою Єйтса. Різниця вважалася вірогідною

при $p < 0,05$. Для визначення значущих факторів застосовували уніваріантний логістичний аналіз з розрахунком відношення шансів (OR).

Результати

Серед усіх анкетованих військових безпосередньо у зоні бойових дій знаходились 33 (82,5 %). Тривалість перебування у зоні бойових дій становила від 3 місяців до 5 років, в середньому $(20,26 \pm 2,16)$ місяця.

Загалом за результатами анкетування 26 (65,0 %) пацієнтів вказували на збільшення з початку війни психоемоційного навантаження та 16 (40,0 %) — фізичного навантаження. До того ж 23 (57,5 %) військовослужбовці відзначили порушення режиму харчування, 29 (72,5 %) — зміну якості їжі, 27 (67,5 %) — порушення сну.

На думку опитаних військовослужбовців, з початку війни збільшилося психоемоційне навантаження в I групі в 19 (70,4 %) випадках та в II групі — в 5 (38,5 %) випадках ($p > 0,05$).

При аналізі результатів анкетування було встановлено, що участь у бойових діях в I групі брали 23 (85,2 %) пацієнти протягом $(18,83 \pm 2,04)$ місяця, в II групі — 9 (69,2 %) хворих з середнім показником $(24,38 \pm 6,04)$ місяця ($p > 0,05$). Через поранення та контузію 4 (30,8 %) військовослужбовці з II групи та 1 (3,7 %) з I групи були переведені в тиліві підрозділи. Отже, на момент госпіталізації у II групі відсоток військовослужбовців, які

Таблиця 1 — Частота відмічених військовослужбовцями стресових факторів

Стресові фактори	Усього (n = 40)		I група (n = 27)		II група (n = 13)		Рівень статистичної значущості	
	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
Участь у бойових діях	33	82,5	23	85,2	10	76,9	0,04	0,842
Контузія	18	45,0	11	40,7	7	53,8	0,19	0,659
Поранення	16	40,0	10	37,0	6	46,2	0,04	0,836
Служба у тилівих військових частинах	12	30,0	5	18,5	7	53,8	3,67	0,055
Втрата бізнесу або роботи	7	17,5	6	22,2	1	7,7	0,47	0,491
Втрата житла	5	12,5	5	18,5	0	0	1,32	0,251
Втрата заощаджень	3	7,5	2	7,4	1	7,7	0,37	0,543
Втрата близьких	11	27,5	7	25,9	4	30,8	0,001	0,942
Розрив сімейних стосунків або неможливість контакту з близькими	8	20,0	4	14,8	4	30,8	0,58	0,448

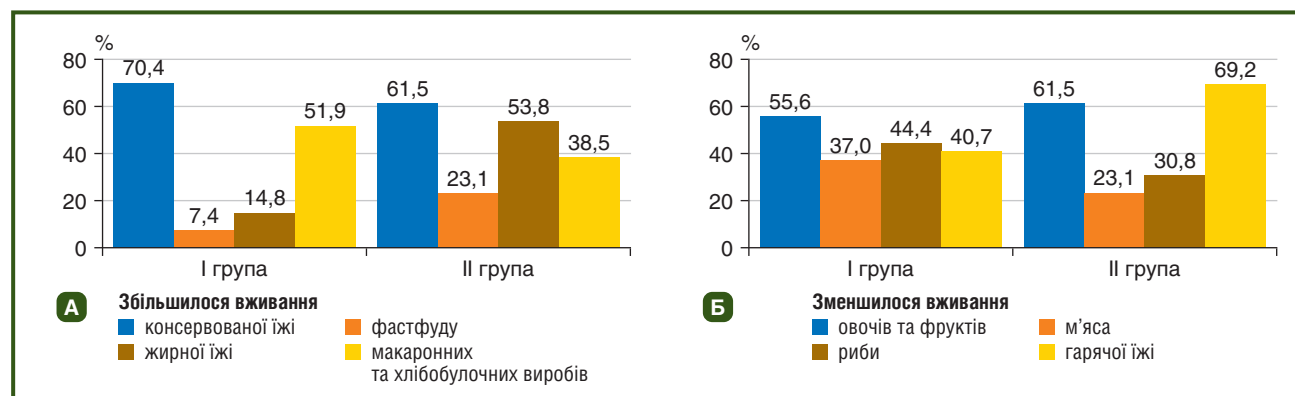


Рисунок 2 — Частота відмічених військовослужбовцями змін, пов'язаних з якістю харчування, %

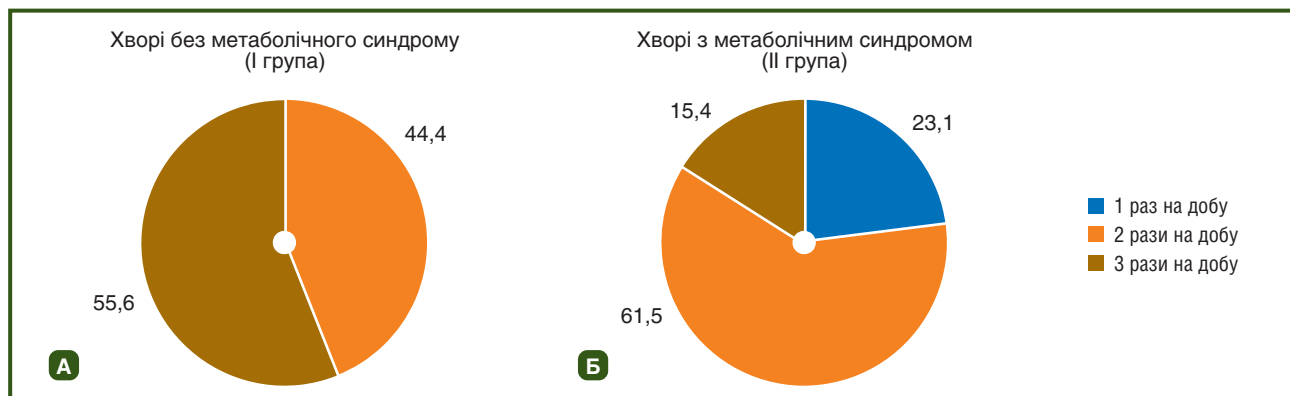


Рисунок 3 — Режим харчування, який відзначили опитані військовослужбовці без метаболічного синдрому (А) і з метаболічним синдромом (Б), %

проходили службу в тилу, був майже утричі вищий, ніж у I групі (7 (53,8 %) проти 5 (18,5 %), $\chi^2 = 3,67$; $p = 0,055$), що сприяло зниженню їх загальної фізичної активності.

Такі стресові фактори, як втрата бізнесу, роботи, заощаджень, близьких, а також розрив сімейних стосунків або неможливість контакту з близькими, не продемонстрували вірогідних відмінностей між групами (табл. 1).

Своє харчування від початку воєнного часу 40 обстежених пацієнтів характеризували так: збільшилося вживання консервованої їжі (67,5 %), фастфуду (12,5 %), макаронних і хлібобулочних виробів (47,5 %) з одночасним зменшенням у раціоні фруктів та овочів (57,5 %), м'яса (32,5 %), риби (40,0 %) та гарячої їжі (50,0 %). Вірогідна різниця між групами відмічена щодо збільшення жирної їжі, яку пацієнти з метаболічним синдромом вживали в 3,6 рази частіше порівняно з хворими без метаболічних порушень ($\chi^2 = 4,89$; $p = 0,027$) (рис. 2А). Щодо інших продуктів, то не виявлено суттєвої різниці в частоті їх вживання у хворих без метаболічних порушень та військовослужбовців з метаболічним синдромом (рис. 2А, Б).

На нерегулярність харчування вказали 12 (44,4 %) пацієнтів I групи проти 11 (84,6 %) військовослужбовців II групи ($\chi^2 = 4,27$; $p = 0,039$).

Розподіл військовослужбовців за режимом харчування поданий на рис. 3, з якого видно, що триразове харчування відзначили 15 (55,6 %) військовослужбовців I групи та 2 (15,4 %) — II групи.

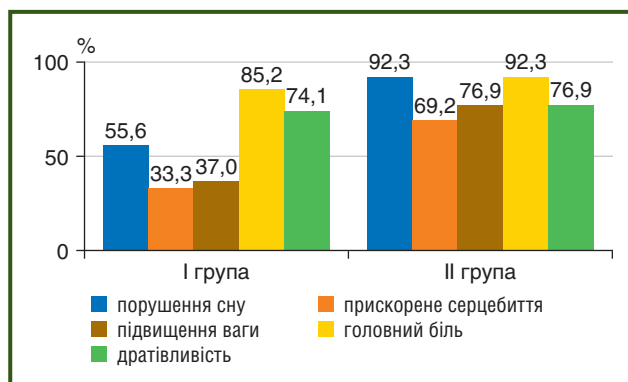


Рисунок 4 — Скарги пацієнтів, які з'явилися у них з початку війни, за даними анкетування, %

Серед 40 обстежених військових найчастіше з початком війни з'являлися головний біль (87,5 %) та дратівливість (75,0 %) без суттєвої різниці між групами. Водночас, як видно на рис. 4, військовослужбовці з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроудоденальної зони та метаболічним синдромом удвічі частіше відзначали підвищення ваги ($\chi^2 = 4,10$; $p = 0,043$) та прискорене серцебиття ($\chi^2 = 3,23$; $p = 0,072$), в 1,7 разів — порушення сну ($\chi^2 = 3,86$; $p = 0,049$).

На суб'єктивну думку проанкетованих військовослужбовців, 37 з них (92,5 %) постраждали від війни фізично, 39 (97,5 %) — психоемоційно, 34 (85,0 %) — фінансово.

У табл. 2 подані результати уніваріантного логістичного аналізу даних анкетування військовослужбовців ЗСУ з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроудоденальної зони, які можна розглядати як предиктори метаболічних порушень.

Обговорення

На сьогодні діагностика та лікування метаболічних розладів є актуальним питанням для практичної охорони здоров'я [11, 12]. З одного боку, метаболічний синдром значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань та цукрового діабету 2 типу, з іншого — його складові (ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія, інсулінорезистентність) тісно пов'язані з розвитком ГЕРХ та тяжкістю рецидивів рефлюкс-езофагіту [13–16]. Наше дослідження базувалося на вивченні метаболічних розладів у досить специфічного контингенту хворих — військовослужбовців ЗСУ, у яких були діагностовані ерозивно-виразкові ураження верхнього відділу травного каналу. Є дані, що серед військовослужбовців поширеність метаболічного синдрому становить 8,3 % (95% ДІ 6,3–11 %) [17]. У нашому дослідженні метаболічні розлади виявлені у 32,5 % військовослужбовців з надмірною вагою та ожирінням.

Основні причини метаболічного синдрому є складними та включають поєднання генетичних, екологічних факторів та показників способу життя, таких як неправильне харчування, малорухливий спосіб життя та висока маса тіла [13, 18]. За даними дослідження щодо оцінки факторів ризику, що впливають на масу тіла

Таблиця 2 — Результати уніваріантного логістичного аналізу показників анкетування в обстежених військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастродуоденальної зони

Фактор	Відношення шансів (OR)	95% ДІ (довірчий інтервал)	Рівень статистичної значущості (p)
Участь у бойових діях	0,28	0,06–1,37	0,104
Поранення	1,46	0,36–5,82	0,582
Контузія	1,70	0,43–6,73	0,437
Нерегулярність харчування	6,88	1,20–39,27	0,025
Збільшення в раціоні консервованої їжі	0,67	0,16–2,83	0,577
Збільшення в раціоні жирної їжі	6,71	1,39–32,31	0,014
Збільшення в раціоні фастфуду	3,75	0,51–27,63	0,180
Збільшення в раціоні макаронних та хлібобулочних виробів	0,58	0,14–2,34	0,429
Зменшення в раціоні овочів та фруктів	1,28	0,32–5,17	0,720
Зменшення в раціоні м'яса	0,51	0,11–2,42	0,382
Зменшення в раціоні риби	0,56	0,13–2,36	0,411
Зменшення вживання гарячої їжі	3,27	0,77–13,98	0,098
Служба в тилкових військових частинах	5,13	1,14–23,19	0,028
Втрата роботи або бізнесу	0,29	0,03–2,93	0,279
Втрата заощаджень або житла	0,24	0,02–2,34	0,204
Загибель близьких або неможливість контакту з ними	2,33	0,57–9,44	0,222
Збільшення фізичного навантаження	0,17	0,03–0,96	0,039
Збільшення психоемоційного навантаження	0,26	0,06–1,11	0,060
Порушення сну	9,60	1,01–90,93	0,042

солдатів Збройних сил Польщі, вік понад 40 років, сон протягом шести або менше годин на день, часте вживання їжі в стресових ситуаціях, надмірна маса тіла у матері, відсутність фізичних вправ або фізичні вправи не більше двох днів на тиждень, а також проведення двох годин або більше перед телевізором підвищують ризик ожиріння [19].

За результатами анкетування, 65,0 % пацієнтів вказували на збільшення з початку війни психоемоційного та 40,0 % — фізичного навантаження. 57,5 % військовослужбовців відзначили порушення режиму харчування, 72,5 % — зміну якості їжі, 67,5 % — порушення сну. Серед військовослужбовців з метаболічними розладами кількість тих, хто проходив службу в тилу, становила 53,8 проти 18,5 % у групі військовослужбовців без метаболічних порушень (p = 0,055). Також військовослужбовці з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастродуоденальної зони та метаболічним синдромом удвічі частіше відзначали нерегулярність харчування (p = 0,039), підвищення ваги (p = 0,043) через часте вживання жирної їжі (p = 0,027) та порушення сну (p = 0,049).

Отже, важливими факторами зниження ризику метаболічних порушень та пов'язаних з ними серцево-судинних ускладнень у військовослужбовців ЗСУ з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастродуоденальної зони є підтримка регулярного та збалансованого харчування, корекція фізичної активності та сну.

Висновки

Факторами ризику розвитку метаболічних розладів у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастродуоденальної зони в період воєнного часу за даними анкетування визначені нерегулярність харчування (OR = 6,88; p = 0,025), збільшення в раціоні жирної їжі (OR = 6,71; p = 0,014), служба у тилкових військових частинах (OR = 5,13; p = 0,028), порушення сну (OR = 9,60; p = 0,042). Виявлення цих факторів дозволить вчасно сформувати групу ризику для забезпечення військовослужбовців персоналізованими програмами профілактики.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості нутритивного статусу та метаболічних розладів у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастродуоденальної зони та запальними захворюваннями кишечника» (номер держреєстрації 0125U001691). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Мосійчук Л.М. — концепція та дизайн дослідження, оформлення статті; Шевцова О.М. — аналіз даних анкетування, редагування статті; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу.

Список літератури

1. Obesity, peptic ulcer disease and metabolic status in the Wuwei Cohort of northwest China: A cross-sectional study / Q. Ren et al. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2022. Vol. 31(2). P. 294-304. doi: 10.6133/apjcn.202206_31(2).0015.
2. Asymptomatic Erosive Esophagitis / Y. Du et al. *Dig Dis Sci*. 2025. Vol. 70(2). P. 462-468. doi: 10.1007/s10620-024-08793-z.
3. Risk factors and 26-years worldwide prevalence of endoscopic erosive esophagitis from 1997 to 2022: a meta-analysis / A.P. Witarto et al. *Sci Rep*. 2023. Vol. 13(1). P. 15249. doi: 10.1038/s41598-023-42636-7.
4. Visceral fat obesity is the key risk factor for the development of reflux erosive esophagitis in 40-69-years subjects / S. Ohashi et al. *Esophagus*. 2021. Vol. 18(4). P. 889-899. doi: 10.1007/s10388-021-00859-5.
5. Lifestyle Factors Associated with Erosive Esophagitis in Japanese Individuals with and without Obesity Undergoing Health Checkups / S. Shiota et al. *J Prim Care Community Health*. 2023. Vol. 14. P. 21501319231205383. doi: 10.1177/21501319231205383.
6. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study / X. Xie et al. *BMC Gastroenterol*. 2022. Vol. 22. P. 58. doi: 10.1186/s12876-022-02130-2.
7. Prevalence of common upper gastrointestinal diseases in Chinese adults aged 18-64 years / H. Yang et al. *Sci Bull (Beijing)*. 2024. Vol. 69(24). P. 3889-3898. doi: 10.1016/j.scib.2024.07.048.
8. Ерозивно-виразкові захворювання гастродуоденальної зони у військовослужбовців: клінічні та фармакоекономічні аспекти / Г.В. Осьодло та ін. *Український журнал військової медицини*. 2022. Т. 3, № 1. С. 51-59. doi: 10.46847/ujmm.2022.1(3)-051.
9. Аналіз факторів ризику ерозивних травм шлунка у військовослужбовців / Г.В. Осьодло та ін. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2022. Т. 29. С. 96-106. doi: 10.32751/2310-4910-2022-29-8.
10. Li Z., Chen H., Chen T. Genetic liability to obesity and peptic ulcer disease: a Mendelian randomization study. *BMC Med Genomics*. 2022. Vol. 15(1). P. 209. doi: 10.1186/s12920-022-01366-x.
11. Krznaric Z. Burden of obesity in gastrointestinal and liver diseases. *United European Gastroenterol J*. 2022. No 10. P. 629-630. doi: 10.1002/ueg2.12302.
12. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease / S. Emerenziani et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 12(1). P. 111. doi: 10.3390/nu12010111.
13. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health / M. Rus et al. *Medicina (Kaunas)*. 2023. Vol. 59(10). P. 1711. doi: 10.3390/medicina59101711.
14. He T., Sun X., Duan Z. Nomogram for predicting reflux esophagitis with routine metabolic parameters: a retrospective study. *Archives of medical science: AMS*. 2024. Vol. 20, No 4. P. 1089-1100. doi: 10.5114/aoms/175536.
15. Metabolic syndrome is associated with higher rate of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis / S. Fu et al. *Neurogastroenterol Motil*. 2022. Vol. 34(5). P. e14234. doi: 10.1111/nmo.14234.
16. Association between gastroesophageal reflux disease and metabolic syndrome: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis / T. He et al. *Arch Med Sci*. 2024. Vol. 20(5). P. 1715-1719. doi: 10.5114/aoms/193708.
17. Rostami H., Tavakoli H.R., Rahimi M.H., Mohammadi M. Metabolic Syndrome Prevalence among Armed Forces Personnel (Military Personnel and Police Officers): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mil Med*. 2019. Vol. 184(9-10). P. e417-e425. doi: 10.1093/milmed/usz144.
18. Sex-based differences in and risk factors for metabolic syndrome in adults aged 40 years and above in Northeast China: Results from the cross-sectional China national stroke screening survey / F.E. Li et al. *BMJ Open*. 2021. Vol. 11(3). P. e038671. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038671.
19. Assessment of Risk Factors for Development of Overweight and Obesity among Soldiers of Polish Armed Forces Participating in the National Health Programme 2016-2020 / A. Gałdzińska et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. Vol. 19(5). P. 3069. doi: 10.3390/ijerph19053069.

Отримано/Received 02.12.2025

Рецензовано/Revised 25.01.2026

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2026

Information about authors

Lidiia Mosyichuk, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastrodnepr@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

Olena Shevtsova, Research Fellow, Head of the Clinical Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: elene.shevtsova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9752-5983>

Oksana Petishko, Research Fellow, Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was performed as part of research work "To study the features of nutritional status and metabolic disorders in military personnel with erosive-ulcerative lesions of the esophagogastroduodenal zone and inflammatory bowel diseases" (state registration number 0125U001691). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. L.M. Mosyichuk — concept and design of research, writing an article; O.M. Shevtsova — analysis of survey data, editing of the article; O.P. Petishko — statistical processing of material.

L.M. Mosyichuk, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Influence of wartime factors on the development of metabolic disorders in military servicemen with erosive-ulcerative lesions of the esophagogastroduodenal zone

Abstract. Background. Metabolic syndrome is one of the main factors that aggravate the course of erosive-ulcerative lesions of the esophagogastroduodenal zone, particularly in military personnel. Identification of wartime factors that contribute to the development of metabolic disorders in this category of patients will

allow timely implementation of preventive measures and treatment personalization. The purpose of the study: to identify risk factors for the development of metabolic disorders in military personnel with erosive-ulcerative lesions of the esophagogastroduodenal zone during wartime. **Materials and methods.** The study included

40 military personnel with erosive-ulcerative lesions of the esophagogastrroduodenal zone: group I consisted of 27 patients without metabolic disorders (age was (37.74 ± 1.65) years, body mass index was (27.69 ± 0.91) kg/m²); group II included 13 patients with metabolic disorders (age was (39.00 ± 2.36) years, body mass index was (35.57 ± 0.83) kg/m²). To study the effect of wartime factors on a person, a questionnaire was developed, which included a whole range of questions regarding psycho-emotional suffering, physical exertion, nutritional characteristics, material and financial losses, etc. **Results.** According to the questionnaire data, 65.0 % patients indicated an increase in psycho-emotional exertion since the beginning of the war, and 40.0 % — in physical exertion. 57.5 % servicemen noted a violation of the diet, 72.5 % — a change in the quality of food, 67.5 % — sleep disturbances. At the time of hospitalization, the percentage of participants in group II who served in the rear was almost 3 times higher than in group I (53.8 versus 18.5 %, $p = 0.055$), which contributed to a decrease in their overall physical activity. The examined patients characterized their diet since the beginning of the war as follows: increased consumption of canned food (67.5 %), fast food (12.5 %), pasta and bread and bakery products (47.5 %) with a simultaneous decrease of fruits and vegetables (57.5 %), meat (32.5 %), fish (40.0 %) and hot

food (50.0 %) in the diet, without significant differences between groups. A significant difference was noted in terms of increased fatty foods, which patients with metabolic syndrome consumed 3.6 times more often than those without metabolic disorders ($p = 0.027$). Irregular eating was indicated by 44.4 % servicemen in group I versus 84.6 % in group II ($p = 0.039$). Servicemen with erosive-ulcerative lesions of the esophagogastrroduodenal zone and metabolic syndrome were 2 times more likely to report weight gain ($p = 0.043$) and increased heart rate ($p = 0.072$), 1.7 times more likely to report sleep disturbances ($p = 0.049$). **Conclusions.** Risk factors for the development of metabolic disorders in servicemen with erosive-ulcerative lesions of the esophagogastrroduodenal zone during wartime, according to the questionnaire data, were irregular eating habits (odds ratio (OR) = 6.88; $p = 0.025$), an increase of fatty foods in the diet (OR = 6.71; $p = 0.014$), service in the rear (OR = 5.13; $p = 0.028$), and sleep disorders (OR = 9.60; $p = 0.042$). Identifying these factors will allow for timely formation of a risk group to provide military personnel with personalized prevention programs.

Keywords: servicemen of the Armed Forces of Ukraine; erosive-ulcerative lesions of the esophagogastrroduodenal zone; metabolic disorders

UDC 617-089.844(616-001+616-036.13):(616.8-003.92+611.367) DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.1.2026.713>

B.A. Mardonov¹, Z.B. Kurbaniyazov¹, K.E. Rakhmanov¹,
S.S. Davlatov², Z.N. Nazarov¹, A.M. Nasimov¹

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

² Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Effective approaches to reconstructive surgeries for fresh injuries and scar constrictions of common bile ducts

Abstract. Background. Treatment of bile duct injury is extremely difficult, requires expensive therapeutic and diagnostic procedures, and leads to serious disability in patients. Mortality is 8–17 %, complications during operations occur in up to 47 % of cases, post-traumatic strictures of the bile ducts — in up to 35–55 %. The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of the new technique in preventing hepaticocholedochal stricture in the long-term postoperative period following reconstructive surgery. **Materials and methods.** This investigation was conducted through clinical assessment of 41 individuals suffering from main bile duct injuries who underwent surgical procedures at the Samarkand State Medical University's multidisciplinary clinic between 2010 and 2022. The participants were categorized into two distinct groups based on treatment approach. The comparison group included 18 patients (43.9 %) who underwent conventional biliobiliary anastomosis surgery. The main study group consisted of 23 patients (56.1 %) who underwent reconstructive operations utilizing our enhanced surgical technique. **Results.** Thirteen patients in the comparison group had cicatricial stricture of hepaticocholedoch in the long-term postoperative period after 1–3 years, which required repeated operations. Of these, 9 people underwent reconstructive surgery of hepaticojeuno- and hepaticoduodenoanastomosis, 4 patients had X-ray endobiliary interventions with the installation of a stent in the lumen of hepaticoholedoch. **Conclusions.** Thus, the proposed new method of reconstructive surgery that consists in the fact that to form a biliobiliary anastomosis, the edge of the distal end of the hepaticocholedoch is turned from the inside out by 2–3 mm, followed by the imposition of nodular sutures, is a reliable way to minimize cicatricial strictures of the hepaticocholedoch in the long-term postoperative period.

Keywords: hepaticocholedoch; fresh injuries; reconstructive surgeries; biliobiliary anastomosis; cicatricial stricture

Introduction

Bile duct injury management presents significant clinical challenges, requiring costly diagnostic and therapeutic interventions while often resulting in severe patient disability. Current statistics indicate mortality rates between 8–17 %, intraoperative complications approaching 47 %, and post-injury bile duct strictures developing in 35–55 % of cases [1–3].

Medical literature and patent databases describe various restorative and reconstructive surgical approaches for bile duct injuries. End-to-end hepaticocholedoch reconstruction, despite its physiological advantages, has limited application according to multiple authorities [4–6]. This limitation stems primarily from technical challenges in isolating and aligning bile duct ends without creating tension along the anastomotic suture line [7–9].

Consequently, developing innovative extrahepatic bile duct reconstruction techniques remains a critical surgical priority.

Shalimov's hepaticojejunostomy technique involves excising scarred tissue, mobilizing the common hepatic duct proximally, and creating a Roux-en-Y or Shalimov jejunal loop positioned behind the transversely-oriented duct. For small-diameter ducts (≤ 5 mm), surgeons create a 5–8 mm longitudinal incision along the posterior surface [10–13]. The jejunal lumen is opened longitudinally corresponding to the duct dimensions. The anastomosis employs non-absorbable sutures to secure lateral duct walls to the intestine, with additional absorbable material sutures precisely aligning the mucosal surfaces [14, 15]. The completed anastomosis is invaginated into an intestinal fold to minimize reflux.

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

For correspondence: Bobosher Amirovich Mardonov, PhD, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases 1 and Transplantology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: mardonov.bobosher1985@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

This approach's principal disadvantage is duodenal exclusion from bile transit, substantially impairing digestive function.

Vinogradov's hepatic/choledochoduodenostomy involves isolating the supraduodenal common bile duct and extensively mobilizing the duodenum using Kocher's technique. The duct receives a longitudinal incision while the intestine is transversely incised at the postbulbar sphincter level. This specific intestinal opening helps prevent biliary reflux during peristalsis. Both openings extend 3–4 cm to create sufficient diameter and prevent subsequent narrowing. The anastomosis utilizes nodular sutures with outward-facing knots, employing an outside-in needle technique. Sutures are temporarily secured with clips separated by gauze, then sequentially tied to facilitate anastomosis completion [16, 17]. The suture line may be reinforced with peritonization or biological adhesive when necessary.

This technique's limitations include inapplicability for extensive strictures or significant extrahepatic bile duct defects, and persistent risk of duodenobiliary reflux potentially causing cholangitis and inflammatory processes that may lead to anastomotic scarring.

Another approach for cicatricial bile duct strictures involves creating an anastomosis around a long-term drainage tube providing frame support [18]. However, even extended drainage periods (up to 2 years) frequently yield suboptimal outcomes because the ultimate anastomotic diameter remains limited by the tube size and invariably narrows following tube removal [19, 20].

There is a known method for the treatment of high cicatricial strictures of hepaticocholedoch, including the formation of a bile-intestinal anastomosis on a replaceable transhepatic drainage removed through a hepatostomy and herostomy on a disabled arm (auth. No. 1311718). Temporarily block the lumen of the bile duct above the anastomosis with a balloon obturator installed on the transhepatic drainage [21]. The disadvantages of the above methods are that the failure of sutures, anastomosis and recurrence of stricture are not excluded due to the unremitting tension of tissues along the line of anastomosis [22, 23]. A long postoperative rehabilitation period, due to a large surgical injury.

A surgical approach for extrahepatic bile duct reconstruction utilizing end-to-end biliary anastomosis has been documented and selected as the reference procedure. The surgical protocol begins with isolation of the proximal bile duct

segment. Subsequently, surgeons access and briefly open the distal common bile duct portion to verify duodenal papilla patency. Kocher maneuver is performed to achieve duodenal mobilization. Importantly, the distal common bile duct stump requires mobilization together with the entire pancreatoduodenal complex rather than attempting its separation from surrounding pancreatic tissues. Construction of the end-to-end anastomosis follows a specific sequence. Initial suturing addresses the posterior wall using individual stitches of fine absorbable material or synthetic sutures on atraumatic needles. These sutures are placed with external knots following vascular suturing principles. After completing the posterior wall closure, a frame drainage tube is positioned within the ductal lumen. The anastomosis is completed by suturing the anterior portion, typically requiring only a single row of sutures [24, 25].

This technique presents significant limitations: it cannot be effectively employed for extended strictures or when substantial distance (exceeding 30 mm) exists between the duct ends. Furthermore, the procedure carries inherent risks of suture breakdown, anastomotic failure, and stricture recurrence due to persistent tissue tension along the anastomotic line and potential suture disruption.

The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of the new technique in preventing hepaticocholedochal stricture in the long-term postoperative period following reconstructive surgery.

Materials and methods

Study design and patients. A retrospective cohort study was conducted including 41 patients with major bile duct injuries treated between 2010 and 2022. All patients had complete transection and excision of the hepaticocholedoch corresponding to +1 or +2 levels according to the E.I. Halperin classification. All cases required surgical reconstruction.

Patients were divided into two groups based on the biliary reconstruction technique. The comparison group included 18 patients (43.9 %) who underwent reconstruction using the conventional end-to-end biliobiliary anastomosis. The main group comprised 23 patients (56.1 %) in whom an improved biliobiliary anastomosis technique was applied.

Our improved method of reconstructive surgery of hepaticocholedoch differed from analogues in that to form a biliobiliary anastomosis, the edge of the distal end of the choledochus is turned from the inside to the outside by 2–3 mm from the edge (Fig. 1).

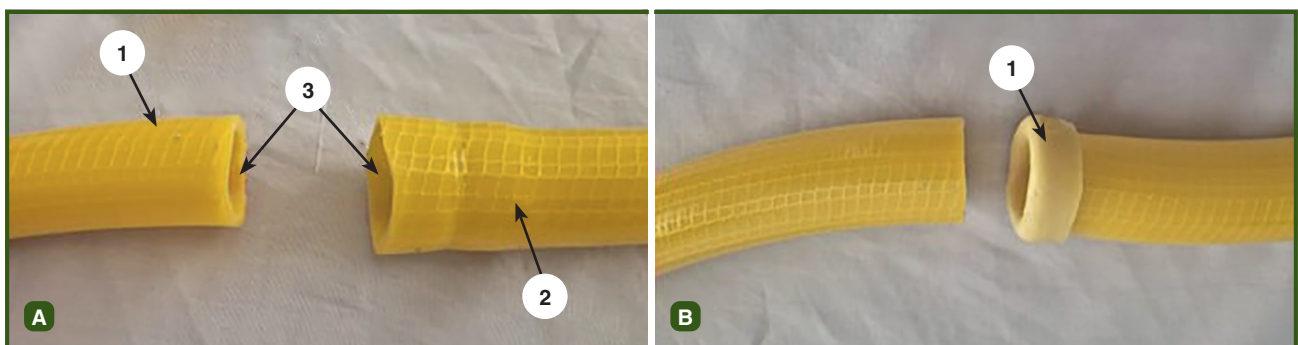


Figure 1 — Our proposed method of restoring the outflow of bile. A: 1) proximal part of hepaticocholedoch; 2) distal part of hepaticocholedoch; 3) temporary clamping terminal; B: 1) the edge of the distal part of the hepaticocholedoch is turned from the inside out by 2–3 mm

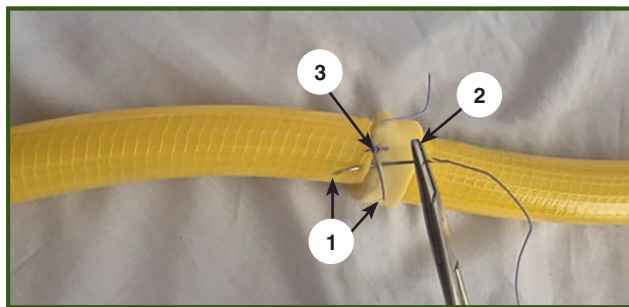


Figure 2 — 1) the edge of the capture of the nodal sutures; 2) the inside-out part of the distal part of the hepaticocholedoch; 3) the first nodal suture along the anterior wall of the hepaticocholedoch

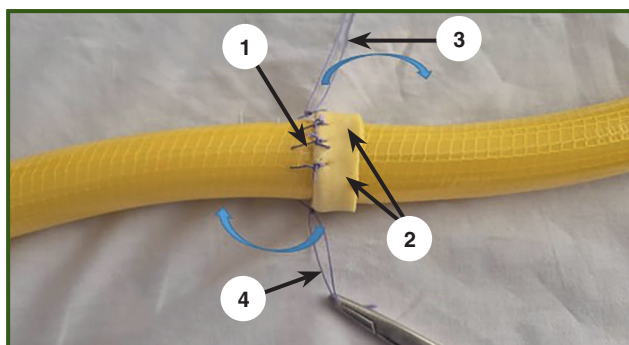


Figure 3 — 1) the suture line along the anterior wall of the hepaticocholedoch; 2) the inside-out part of the distal part of the hepaticocholedoch; 3) the first nodal suture along the anterior wall of the hepaticocholedoch with traction to the right; 4) the last nodal suture along the anterior wall of the hepaticocholedoch with traction to the left

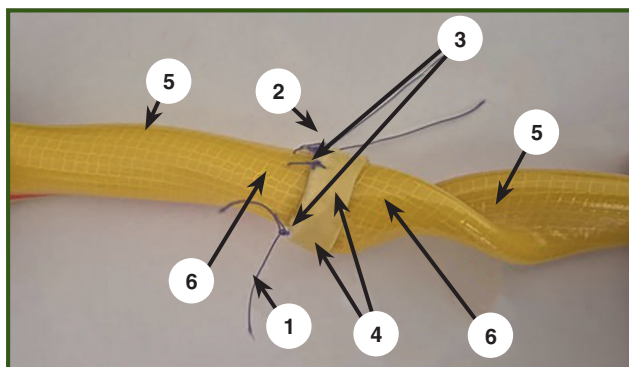


Figure 4 — 1) the first nodular suture along the anterior wall of the hepaticocholedoch with traction to the right; 2) the last nodular suture along the anterior wall of the hepaticocholedoch with traction to the left; 3) nodular sutures along the posterior wall of the hepaticocholedoch; 4) the inside-out part of the distal part of the hepaticocholedoch; 5) the anterior wall of the hepaticocholedoch; 6) the posterior wall of the hepaticocholedoch

Table 1 — Immediate results of treatment of hepaticocholedochal strictures in patients of the main and control groups

Group	Satisfactory	Good	Total
Main	3 (15.8 %)	16 (84.2 %)	19
Control	7 (43.7 %)	9 (56.3 %)	16

The anastomosis between the distal and proximal ends of the hepaticocholedoch was formed by a single-row precision submucosal suture without entrapment of the mucous membrane. If possible, all sutures were applied with nodes outside the lumen of the duct (Fig. 2).

In technically challenging conditions, the number of sutures with intraluminal knots was minimized. In selected cases, to ensure adequate bile flow in the early postoperative period, a hidden thin silicone drainage (3–4 mm in diameter) was inserted before closure of the anterior wall of the anastomosis. One end of the drain was advanced proximally into the right or left hepatic duct, and the distal end was directed into the duodenum.

Biliobiliary anastomosis was performed using interrupted 8/0 Prolene sutures with atraumatic needles placed transversely over the thin drainage. To prevent suture knots from remaining within the bile duct lumen, sutures were first placed on the anterior wall, followed by posterior wall suturing using controlled traction of the hepaticocholedoch from left to right (Fig. 3, 4).

External drainage of the bile duct lumen was performed using a thin catheter inserted through a separate opening in the hepaticocholedoch.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using standard methods of medical statistics. Quantitative variables are presented as absolute numbers and percentages. Group comparisons regarding the incidence of postoperative cicatricial strictures were conducted using the chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test, as appropriate. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Analysis of long-term outcomes demonstrated statistically significant differences between the main and comparison groups (Table 1).

In the comparison group ($n = 18$), cicatricial strictures of the hepaticocholedoch developed in 13 patients (72.2 %) within 1–3 years after surgery. All these patients required repeat interventions. Reconstructive surgery in the form of hepaticojejunostomy or hepaticoduodenostomy was performed in 9 patients, while 4 patients underwent endobiliary radiologic interventions, including stent placement, which provided only temporary restoration of bile flow.

In contrast, in the main group ($n = 23$), postoperative biliary strictures were observed in only 4 patients (17.4 %) during a follow-up period of 2–3 years. These patients required reoperation, predominantly hepaticojejunostomy according to the Roux-en-Y technique. The majority of patients in the main group demonstrated sustained long-term biliary patency without the need for additional surgical or endoscopic procedures.

Comparative analysis revealed a significantly lower incidence of postoperative cicatricial strictures in the main group compared with the comparison group (17.4 vs 72.2 %, $p < 0.001$), confirming the superiority of the proposed surgical approach in preventing long-term biliary complications.

Discussion

This study revealed significant differences in long-term outcomes between the main and comparison groups of patients who underwent reconstructive surgery on the bile ducts

after injuries and cicatricial strictures. In the comparison group, where the traditional biliobiliary anastomosis was used, over 70 % of patients experienced cicatricial strictures within 1–3 years, requiring repeated surgical interventions. This highlights the relevance of seeking more effective methods to minimize the risk of recurrence and improve the quality of life for patients [26, 27].

The modified surgical technique proposed in the study, involving the eversion of the edge of the distal end of the hepaticocholedoch to form a biliobiliary anastomosis, demonstrated promising results. In the main group, where this technique was used, the incidence of cicatricial strictures decreased to 17.4 %. This may be due to the fact that this technique allows for the creation of a more reliable anastomosis, resistant to scarring and narrowing in the long term [28].

The results of the study are consistent with literature data indicating that the choice of optimal surgical technique plays a key role in the success of reconstructive surgeries on the bile ducts. The modified technique proposed in this study may become a valuable addition to the arsenal of surgeons involved in the treatment of injuries and cicatricial strictures of the bile ducts [29].

Despite the promising results, the study has certain limitations. Further research with a larger number of patients and a longer follow-up period is needed to confirm the effectiveness and safety of the proposed method. It is also important to conduct a comparative analysis with other modern methods of bile duct reconstruction to determine the optimal approach to treating different categories of patients [30].

Conclusions

Thus, the proposed new method of reconstructive surgery, characterized in that for the formation of a biliobiliary anastomosis, the edge of the distal end of the hepaticocholedoch is turned from the inside out by 2–3 mm, then with the imposition of nodular sutures was a reliable way to minimize cicatricial strictures of the hepaticocholedoch in the long-term postoperative period.

References

1. Aziz AM, Shoreem H, Sallam A, Al-Warraky M, Sadek A, Osman M. Iatrogenic bile duct injury: A retrospective analysis of short- and long-term outcomes after surgical repair. *Saudi Surgical Journal*. 2016 May 1;4(2):61–9. doi: 10.4103/2320-3846.183675.
2. Dulundu E. Hepato-biliary Injuries. In: *The IASGO Textbook of Multi-Disciplinary Management of Hepato-Pancreato-Biliary Diseases*. Singapore: Springer Nature Singapore. 2022;(4):435–440. doi: 10.1007/978-981-19-0063-1_59.
3. Roncati L, Manenti A, Zizzo M, Manco G, Farinetti A. Complex bile duct injury: when to repair. *Surgery*. 2019 Feb 1;165(2):486–96. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.018.
4. Triantafyllidis I, Fuks D. How to Avoid Common Bile Duct Injuries and Their Classification. *Difficult Acute Cholecystitis: Treatment and Technical Issues*. 2021;151–68. doi: 10.1007/978-3-030-62102-5_15.
5. Tekant Y, Serin KR, İbiş AC, Ekiz F, Baygöl A, Özden İ. Surgical reconstruction of major bile duct injuries: Long-term results and risk factors for restenosis. *The Surgeon*. 2023 Feb 1;21(1):e32–41. doi: 10.1016/j.surge.2022.03.003.
6. Nola V, Vicente E, Quijano Y, Caruso R. Preoperative and postoperative 3D reconstruction for surgical management of a post-cholecystectomy biliary stricture. *BMJ Case Reports CP*. 2024 May 1;17(5):e259006. doi: 10.1136/bcr-2023-259006.
7. Salem AA, Salama RS, Abd El-Latif ME, El-Gazzar AE. Retrospective Study of Common Bile Duct Injury after Laparoscopic Cholecystectomy. *Benha Journal of Applied Sciences*. 2021 Jan 1;6(1):89–96. doi: 10.21608/bjas.2021.168494.
8. Javed A, Shashikiran BD, Aravinda PS, Agarwal AK. Laparoscopic versus open surgery for the management of post-cholecystectomy benign biliary strictures. *Surgical Endoscopy*. 2021 Mar;35:1254–63. doi: 10.1007/s00464-020-07496-6.
9. Bansal VK, Misra MC, Agarwal AK, Agrawal JB, Agarwal PN, et al. SELSI consensus statement for safe cholecystectomy — prevention and management of bile duct injury — part A. *Indian Journal of Surgery*. 2019;1–9. doi: 10.1007/s12262-019-01993-2.
10. Marchegiani G. The best of hepato-pancreato-biliary (HPB) surgery in *BJS Open: advancing frontiers towards 2025*. *BJS Open*. 2025 Feb;9(1):zrae167. doi: 10.1093/bjsopen/zrae167.
11. Marino MV, Mirabella A, Guarrasi D, Lupo M, Komorowski AL. Robotic-assisted repair of iatrogenic common bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy: Surgical technique and outcomes. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. 2019 Jun;15(3):e1992. doi: 10.1002/rcs.1992.
12. Worth PJ, Kaur T, Diggs BS, Sheppard BC, Hunter JG, Dolan JP. Major bile duct injury requiring operative reconstruction after laparoscopic cholecystectomy: a follow-on study. *Surgical Endoscopy*. 2016 May;30:1839–46. doi: 10.1007/s00464-015-4469-2.
13. Costamagna G, Cárdenas A. Postoperative Biliary Strictures and Leaks. In: *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*, 2019 Jan 1 (pp. 619–635). Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-323-41509-5.00054-2.
14. Chojnacki KA, Yeo CJ. Operative Management of Bile Duct Strictures. In: *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 2 Volume Set, 2019 Jan 1 (pp. 1352–1360). Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-323-40232-3.00114-X.
15. Christou N, Roux-David A, Naumann DN, Bouvier S, Rivaille T, et al. Bile duct injury during cholecystectomy: necessity to learn how to do and interpret intraoperative cholangiography. *Frontiers in Medicine*. 2021 Feb 17;8:637987. doi: 10.3389/fmed.2021.637987.
16. Rakhmanov KE, Nasimov AM. Features of surgical tactics for “fresh” damages of the main bily ducts. *American Journal of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation*. 2024 Jan 31;4(01):76–85. doi: 10.37547/ajbsp/Volume04Issue01-12.
17. Doskhanov M, Khajiyeva A, Baimakhanov B, Kaniyev S, Seisembaev M, et al. First experience of laparoscopic hepaticojejunostomy for bile duct strictures. *Bulletin of Surgery in Kazakhstan*. 2024;2:50–60. doi: 10.35805/BSK2024II006.
18. Sulaymonovich DS, Erdanovich RQ, Yaxshiboyevich SZ, Akhbarovich SU. Algorithm for the management of patients with bile duct after cholecystectomy. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;2:1008–1012. doi: 10.31838/ijpr/2020.SP2.004.
19. Davlatov S, Rakhmanov K, Qurbonov N, Vafayeva I, Abduraxmanov D. Current State of The Problem Treatment of Mirizzi Syndrome (Literature Review). *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;2:1931–1939. doi: 10.31838/ijpr/2020.SP2.340.
20. Doskhanov MO, Baimakhanov BB, Chormanov AT, Baimakhanov ZhB, Kaniyev ShA, et al. Damage to the bile ducts after laparoscopic cholecystectomy. Review. *Bulletin of Surgery in Kazakhstan*. 2021;3(68):17–27. doi: 10.35805/BSK2021III017 (in Russian).

21. Mardonov BA, Kurbaniyazov ZB, Davlatov SS, Rakhmanov KE. Improving reconstructive operations for “fresh” injuries and scar strictures of the main bile ducts. *Hospital Surgery. Journal named after L. Ya. Kovalchuk*. 2023 Dec 28;4:39-43. doi: 10.11603/2414-4533.2023.4.14346.
22. Pesce A, Palmucci S, La Greca G, Puleo S. Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2019 Mar 6:121-8. doi: 10.2147/CEG.S169492.
23. Nugroho AN, Soetrisno S, Mudigdo A, Yarso KY, Indarto D, et al. Innovative strategies in bile duct repair: Assessing efficacy and safety across varied graft techniques — a systematic review. *Surgery Open Science*. 2025;25:5-15. doi: 10.1016/j.sopen.2025.01.006.
24. Altman A, Zangan SM. Benign biliary strictures. In: *Seminars in Interventional Radiology*. 2016;33(4):297-306. Thieme Medical Publishers. doi: 10.1055/s-0036-1592325.
25. Maddah G, Mashhadi MT, Mashhadi MP, Nooghabi MJ, Hassanpour M, Abdollahi A. Iatrogenic injuries of the extrahepatic biliary system. *Journal of Surgical Research*. 2017 Jun 1;213:215-21. doi: 10.1016/j.jss.2015.11.032.
26. Ball CG, Lillemoe KD. Prevention and management of bile duct injury. In: *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, Elsevier. 2019;2(1):1340-1351. doi: 10.1016/B978-0-323-40232-3.00113-8.
27. Cornella N, Sancho J, Sitges-Serra A. Short and long-term outcomes after surgical procedures lasting for more than six hours. *Scientific Reports*. 2017 Aug 23;7(1):9221. doi: 10.1038/s41598-017-09833-7.
28. Zhang B, Dong W, Luo H, Zhu X, Chen L, et al. Surgical treatment of hepato-pancreato-biliary disease in China: the Tongji experience. *Science China Life Sciences*. 2016 Oct;59(10):995-1005. doi: 10.1007/s11427-016-5104-8.
29. Kapoor BS, Mauri G, Lorenz JM. Management of biliary strictures: state-of-the-art review. *Radiology*. 2018 Dec;289(3):590-603. doi: 10.1148/radiol.2018172424.
30. Wu J, Xiang Y, You G, Liu Z, Lin R, et al. An essential technique for modern hepato-pancreato-biliary surgery: minimally invasive biliary reconstruction. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2021 Mar 4;15(3):243-54. doi: 10.1080/17474124.2021.1847081.

Received 10.12.2025

Revised 27.01.2026

Accepted 02.02.2026 ■

Information about authors

Bobosher Amirovich Mardonov, PhD, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases 1 and Transplantology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: mardonov.bobosher1985@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5008-8723>

Zafar Babajanovich Kurbaniyazov, DSc, Professor at the Department of Surgical Diseases 1 and Transplantology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: dr_zafar@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5725-6088>

Kosim Erdanovich Rakhmanov, DSc, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases 1 and Transplantology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: qosimmedik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3898-504X>

Salim Sulaymonovich Davlatov, DSc, Professor at the Department of Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: pro.ilmij@bsmi.uz; <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Zokir Norjigitovich Nazarov, Assistant of the Department of Surgical Diseases 1 and Transplantology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: zokirnazarov709@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-9697-106X>

Abdujalil Maxmayunus ugli Nasimov, Assistant of the Department of Surgical Diseases 1 and Transplantology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: najmedicaljalil@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-1118-6907>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study has no sponsorship.

Authors' contribution. Mardonov B.A. — concept and design of research, writing the article; Kurbaniyazov Z.B. — concept and design of research, analysis of materials and results, writing the article; Rakhmanov K.E. — conducting research, collection, analysis of materials and results, writing the article; Davlatov S.S. — collection, analysis of materials and results, writing the article; Nazarov Z.N. — participation in the analysis of materials and results; Nasimov A.M. — conducting research, participating in the analysis of materials and results.

Mardonov B.A.¹, Kurbaniyazov Z.B.¹, Rakhmanov K.E.¹, Davlatov S.S.², Nazarov Z.N.¹, Nasimov A.M.¹

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

² Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Ефективні підходи до реконструктивних операцій при свіжих травмах та рубцевих звуженнях загальних жовчних проток

Резюме. Актуальність. Лікування травм жовчних проток вкрай складне, потребує дорогих терапевтичних і діагностичних процедур і призводить до серйозної інвалідизації пацієнтів. Смертність становить 8–17 %, ускладнення під час операцій виникають у ≤ 47 % випадків, посттравматичні звуження жовчних проток — у 35–55 %. **Мета:** оцінити ефективність нової методики для запобігання стриктурі гепатикохоледоху у віддаленому післяопераційному періоді після реконструктивної хірургії. **Матеріали та методи.** Це дослідження було проведене на основі клінічної оцінки 41 пацієнта, які мали травми загальної жовчної протоки та перенесли хірургічні втручання в багатопрофільній клініці Самаркандського державного медичного університету у 2010–2022 роках. Хворі були розподілені на дві групи залежно від тактики лікування. Контрольну групу становили 18 пацієнтів (43,9 %), які перенесли операцію із традиційним біліобілярним анастомозом. Основна група дослідження включала 23 пацієнтів (56,1 %),

яким проведено реконструктивні процедури з використанням вдосконаленої авторської хірургічної техніки. **Результати.** Тринадцять пацієнтів контрольної групи у віддаленому післяопераційному періоді (через 1–3 роки) мали рубцевий стеноз гепатикохоледоху, що вимагав повторних втручань. Із них 9 особам виконані реконструктивні операції гепатикоєюно- і гепатикодуоденоанастомозу, 4 пацієнтам — рентгендодобілярні втручання з установкою стента у провіт гепатикохоледоху. **Висновки.** Таким чином, запропонований новий метод реконструктивної операції, який полягає в тому, що для формування біліобілярного анастомозу край дистального кінця гепатикохоледоху вивертають ізсередини назовні на 2–3 мм, а потім накладають вузлові шви, є надійним способом мінімізації рубцевих стенозів гепатикохоледоху у віддаленому післяопераційному періоді.

Ключові слова: гепатикохоледох; свіжі травми; реконструктивні операції; біліобілярний анастомоз; рубцеве звуження

УДК 616.37-002-036.11:577.175.1-092.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.1.2026.714>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.
Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

Інтерлейкін-22 при гострому панкреатиті: коли цитопротекція стає ризиком

Резюме. Актуальність. Гострий панкреатит (ГП) — тяжкий запальний стан, що характеризується передчасною активацією травних ферментів, ушкодженням ацинарних клітин і формуванням системних ускладнень. Інтерлейкін-22 (IL-22), представник родини IL-10, привертає дедалі більшу увагу як медіатор на перетині імунної регуляції та епітеліального захисту. Накопичені експериментальні дані свідчать про контекстуальну залежність його ефектів: залежно від стадії ГП та характеристик імунного мікросередовища IL-22 може реалізовувати як протективні, так і потенційно патогенні властивості. **Матеріали та методи.** У цьому огляді узагальнено результати експериментальних і клінічних досліджень, присвячених вивченню ролі IL-22 при ГП. Проаналізовано дані мишачих моделей, експериментів *in vitro* та клінічних когортних спостережень із фокусом на сигнальних механізмах, тканинозахисних і ушкоджувальних ефектах, а також трансляційному потенціалі IL-22 як терапевтичної мішені та біомаркера. **Результати.** IL-22 забезпечує цитопротекцію ацинарних клітин через активацію сигнальних шляхів STAT3 і AKT/mTOR, обмежує надмірну автофагію та індукує експресію антиапоптичних білків (Bcl-2, Bcl-xL). Цитокін також підтримує цілісність кишкового бар'єра шляхом індукції Reg3 β / γ , зменшує ураження легень завдяки стримуванню нейтрофільного запалення та демонструє гепатопротекторні й ренопротекторні властивості. У пацієнтів із тяжким ГП підвищені сироваткові рівні IL-22 асоціюються з розвитком шлунково-кишкової недостатності та системних ускладнень, що підкреслює його потенційну прогностичну цінність як біомаркера. Водночас IL-22 характеризується функціональною амбівалентністю: за певних умов при легкому ГП він може посилювати некротичні зміни, тоді як тривала активація IL-22-залежних сигнальних каскадів асоціюється з фіброгенезом і канцерогенезом. Критичним компонентом підтримання гомеостазу є негативна регуляція через білок-зв'язувач IL-22 (IL-22BP). Перспективним напрямом доклінічних досліджень залишаються нанотерапевтичні підходи, спрямовані на підвищення стабільності та ефективності доставки IL-22. **Висновки.** IL-22 розглядається як перспективний терапевтичний кандидат і потенційний біомаркер при ГП. Рекомбінантний IL-22 та сучасні системи доставки можуть знижувати ризик ускладнень при тяжкому перебігу захворювання, тоді як визначення IL-22 у крові здатне поліпшити прогностичну стратифікацію. Водночас залишаються невирішеними питання безпеки, оптимального терапевтичного вікна та довгострокових ризиків. Для інтеграції IL-22 у підходи персоналізованої медицини при ГП потрібні масштабні, методологічно коректно спроєктовані клінічні випробування.

Ключові слова: гострий панкреатит; інтерлейкін-22; цитокіни; передача сигналів; біомаркери

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) є одним із найпоширеніших невідкладних станів у гастроентерології та характеризується передчасною активацією травних ферментів підшлункової залози (ПЗ), що ініціює автодигестивне ушкодження паренхіми, інтенсивну запальну реакцію та формування спектра локальних і системних ускладнень. Клінічний перебіг ГП розгортається як континуум — від легких, самообмежувальних епізодів до тяжкого гостро-

го панкреатиту (ТГП), який асоціюється з персистуючою органною недостатністю та високою летальністю, що може сягати 15–30 % [1, 2]. За епідеміологічними оцінками, глобальна захворюваність на ГП становить 13–45 випадків на 100 000 населення на рік і демонструє тенденцію до зростання приблизно на 3 % щороку [3]. Провідними етіологічними чинниками залишаються жовчнокам'яна хвороба, зловживання алкоголем і метаболічні фактори ризику [4, 5]. Попри прогрес у підтри-

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, Медичний центр Святої Параскеви, вул. Софії Яблонської, 7, м. Львів, 79000, Україна; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; тел.: +380 (50) 989-25-59

For correspondence: Serge Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Saint Paraskeva Medical Center, Sophia Yablonska st., 7, Lviv, 79000, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +380 (50) 989-25-59

Full list of authors information is available at the end of the article.

мувальній та інтенсивній терапії, ключовим обмеженням сучасного менеджменту ГП залишається відсутність засобів, здатних переконливо змінювати природний перебіг захворювання, що підкреслює актуальність пошуку патогенетично обґрунтованих мішеней.

Патофізіологія ГП є багатокомпонентною і включає передчасну внутрішньоацинарну активацію трипсиногену, мітохондріальну дисфункцію, розлад цитозольного кальцієвого гомеостазу та надмірний оксидативний стрес. Сукупність цих процесів зумовлює первинне ушкодження ацинарних клітин (АЦК) і запускає каскад запальних сигнальних подій [6–8]. Подальша еволюція запальної відповіді визначається дисбалансом медіаторів: надлишкова продукція прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та інтерлейкіну-6 (IL-6), сприяє прогресуванню локального ураження ПЗ і розвитку системних ускладнень, тоді як протизапальні фактори, включаючи інтерлейкін-10 (IL-10) та антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1ra), зменшують запалення і сприяють відновленню імунної рівноваги [9, 10]. Порушення цього балансу асоціюється з формуванням синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), ушкодженням кишкового бар'єра, бактеріальною транслокацією та прогресуванням до поліорганної дисфункції.

Накопичені дані свідчать, що ТГП доцільно розглядати не як ізольований стан гіперзапалення, а як динамічний імунопатологічний процес, у якому ССЗВ співіснує з компенсаторними протизапальними програмами. У цьому контексті різні субпопуляції імунних клітин здатні індукувати функціонально протилежні траєкторії: лімфоцити Th22, регуляторні Т-клітини та дендритні клітини пов'язують із цитопротекцією, зменшенням запалення й підтриманням епітеліальної цілісності, тоді як Th17-лімфоцити, нейтрофіли та прозапальні моноцити асоціюються з посиленням панкреонекрозу й підвищенням ризику системних ускладнень, зокрема гострого ушкодження легень (ГУЛ). Така функціональна дихотомія актуалізує роль IL-22 — цитокіну, що продукується переважно клітинами Th22, як потенційно ключового імунорегуляторного медіатора, здатного модулювати співвідношення захисних і ушкоджувальних шляхів [11].

Підтвердженням складності імунного ландшафту ГП є результати високорозмірного імунного профілювання, які демонструють глибоку перебудову популяцій запальних моноцитів (Ly6C⁺ у мишачих моделях; CD14⁺CD16⁻ у людей) як при легкому, так і при тяжкому перебігу. Описано нові підтипи панкреатичних моноцитів і кілька субпопуляцій макрофагів CD206⁺ із відмінними фенотиповими маркерами та специфічними профілями цитокінової експресії, включаючи секрецію IL-22. Ці зрушення мають часову організацію: у ранній фазі гострого ушкодження тканин домінують прозапальні моноцити, тоді як у фазі зменшення запалення зростає частка макрофагальних субпопуляцій, збагачених IL-22, IL-10 і трансформувальним фактором росту β (ТФР- β), що узгоджується з їхніми репаративними та імунорегуляторними властивостями [12].

Серед медіаторів, залучених у патогенез ГП, IL-22 вирізняється вираженою контекстною залежністю ефектів та функціональною амбівалентністю, особливо в регуляції епітеліального захисту й репарації. Рецепторна субодинаця IL-22R1 експресується у високій кількості на АЦК ПЗ; її активація ініціює сигнальний каскад STAT3 та індукує експресію молекул стресової відповіді, зокрема остеопонтину. Важливою ланкою міжклітинної комунікації в мікросередовищі ПЗ описано секрецію IL-9 мастоцитами, що стимулює індукцію IL-22 і формує функціональний міст між активацією вродженого імунітету та IL-22-опосередкованими програмами епітеліальної цитопротекції; індукція остеопонтину під впливом IL-22, імовірно, відображає компоненти відповіді гострої фази та асоціюється зі зменшенням локального ушкодження тканин при панкреатиті [13].

Первісно IL-22 було описано як Т-клітинноіндукований фактор із гепатоцитарно стимулювальною активністю [14]. На відміну від класичних прозапальних цитокінів, IL-22 переважно діє на епітеліальні та паренхіматозні клітини органів-бар'єрів, зокрема ПЗ, кишечника, легень і печінки, і має мінімальну пряму активність щодо імунних клітин. Його ефекти реалізуються через гетеродимерний рецепторний комплекс IL-22R1/IL-10R2 з подальшою активацією низки внутрішньоклітинних сигнальних осей, домінантною серед яких є JAK/STAT3, що контролює експресію генів антимікробного захисту, епітеліальної репарації та антиапоптичних програм. Поза віссю JAK/STAT3 IL-22 здатний активувати PI3K/АКТ/mTOR-сигналінг, що в експериментальних моделях асоціюється з пригніченням надмірної автофагії та зниженням загибелі АЦК; додатково розглядають залучення ERK-залежних шляхів як потенційного підсилювача стрес-адаптаційних і проліферативних відповідей [15–17].

Доклінічні дані узгоджено вказують на те, що за певних експериментальних умов IL-22 може обмежувати ушкодження ПЗ, модулювати автофагію через АКТ/mTOR та підтримувати STAT3-залежні цитопротекторні програми; крім того, описано системні протективні ефекти з потенційним впливом на панкреатит-асоційоване ураження легень і стан кишкового бар'єра [18–20]. Водночас принципово важливо враховувати, що ефекти IL-22 є контекстно залежними: поряд із репаративними та бар'єр-підтримувальними властивостями персистуючий або надмірний IL-22-сигналінг в інших патологічних ситуаціях асоціюється з підтриманням хронічного запалення, фібротичним ремоделюванням і потенційним внеском у канцерогенез [21, 22]. Отже, визначення молекулярних і клітинних детермінант, які зумовлюють перехід IL-22 від протективних до потенційно патогенних ефектів у контексті ГП, є ключовим для коректної інтерпретації наявних даних та формування цілісного уявлення про його роль у перебігу захворювання.

З огляду на актуальність проблеми ТГП і складність імунної регуляції при ГП IL-22 привертає особливу увагу як медіатор, що поєднує бар'єр-підтримувальні, репаративні та імуномодулюючі програми. Водночас розрізненість і контекстна залежність результатів спонукають до подальшого їх узагальнення та критичної оцінки.

Матеріали та методи

Дослідження виконано у форматі нарративного огляду з елементами систематизованого пошуку літератури. Пошук публікацій, присвячених ролі IL-22 при ГП, здійснювали в базах Medline (PubMed), Scopus та Google Scholar. Пошукова стратегія включала поєднання ключових термінів і синонімів *interleukin-22* OR *IL-22* із *acute pancreatitis* OR *severe acute pancreatitis* OR *necrotizing pancreatitis* та додатковими словами, що відображають сигнальні механізми й регуляцію осі IL-22: *STAT3*, *JAK1*, *TYK2*, *AKT*, *mTOR*, *autophagy*, *IL-22BP/IL22RA2*, *IL-22RA1*, *IL-10RB*, *Th22*, *ILC3*, *AHR*. Для розширення вибірки застосовували ручний пошук за списками літератури відібраних робіт (snowballing) і аналіз цитувань ключових публікацій.

До аналізу включали оригінальні експериментальні дослідження (*in vivo* та *in vitro*) і клінічні роботи, які: (1) оцінювали експресію IL-22 або його сироваткові рівні; (2) характеризували IL-22-залежні сигнальні шляхи (JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, MAPK); та/або (3) аналізували асоціації показників IL-22 із тяжкістю перебігу ГП, органною дисфункцією чи порушенням бар'єрної функції. Оглядові статті й метааналізи використовували переважно як допоміжні джерела для ідентифікації первинних робіт, надаючи пріоритет оригінальним дослідженням. Виключали публікації, що не стосувалися ГП або не містили даних щодо IL-22 чи його рецепторної осі.

Відбір робіт здійснювали шляхом послідовного скринінгу назв і анотацій із подальшою оцінкою повних текстів; дублікати вилучали. Для кожного включеного дослідження екстрагували дизайн, модель або характеристики клінічної когорти, метод індукції панкреатиту (для експериментальних робіт), параметри експозиції/втручання, кінцеві точки (морфологічні зміни ПЗ, панкреатичні ферменти, показники системного запалення, маркери ушкодження кишечника, легень, печінки та нирок) і ключові висновки. Узагальнення результатів виконували якісно з фокусом на сигнальних механізмах IL-22, тканинозахисних і потенційно патогенних ефектах, а також на оцінці його трансляційної значущості як біомаркера і потенційної терапевтичної мішені.

Результати

Інтерлейкін-22 та його рецепторна система: біологія, регуляція та залежні від контексту функції

Інтерлейкін-22 належить до родини IL-10 (разом з IL-19, IL-20, IL-24, IL-26 та IL-29) і від моменту опису на початку XXI століття розглядається як один із центральних медіаторів епітеліальної цитопroteкції, репарації тканин і протиінфекційного захисту. На відміну від класичних прозапальних цитокінів, що спрямовані переважно на імунні клітини, IL-22 діє головню на негемопоетичні мішені — епітеліальні та паренхіматозні клітини. Саме ця тканинно орієнтована специфічність визначає роль IL-22 як молекулярного інтерфейсу між імунною системою та бар'єрними структурами, який підтримує структурну й функціональну цілісність тканин у відповідь на стрес і запалення [21, 23–26].

IL-22 синтезується широким спектром клітин імунної системи адаптивного та вродженого походження [27]. У межах адаптивної імунної відповіді провідним джерелом є Т-лімфоцити CD4⁺ підтипу Th22, здатні секретувати IL-22 незалежно від IL-17 та інтерферону γ ; за певних умов косекрецію IL-22 можуть демонструвати також Th17- і Th1-клітини [28]. До продуцентів IL-22, залучених до вродженої ланки, належать Т-клітини CD8⁺, Т-клітини $\gamma\delta$, природні кілери (NK), NKT-клітини та вроджені лімфоїдні клітини 3 групи (ILC3), які формують важливу частину осі IL-22 у бар'єрних тканинах.

У контексті ГП високорозмірні підходи фенотипування (зокрема, масцитометрія на рівні окремих клітин) додатково розширили уявлення про клітинні джерела IL-22, продемонструвавши його синтез окремими субпопуляціями панкреатичних макрофагів CD206⁺. Примітно, що такі макрофагальні підтипи можуть підвищувати продукцію IL-22 як у фазі вираженого ушкодження, так і на етапі зменшення запалення, що узгоджується з їхньою роллю не лише як ефекторів запальної відповіді, а й як регуляторів тканинозахисних програм [12]. Окремо описано нейтрофіли CD177⁺ як індуковане джерело IL-22 при гострому запаленні [29], що підкреслює функціональну пластичність нейтрофільних програм у бар'єрно асоційованій імунній відповіді й потенційно релевантно для розуміння порушень кишкової цілісності при ГП.

Регуляція синтезу IL-22 є багаторівневою та чітко залежить від контексту. Потужними індукторами продукції IL-22 (зокрема, в популяціях Th22 та ILC3) є IL-23, IL-6 та IL-1 β , що особливо наочно проявляється в моделях взаємодії мікробіоти з імунною системою [30]. Центральним елементом транскрипційної програми IL-22 є арилвуглеводневий рецептор (AhR) — ліганд-активованний фактор транскрипції, який інтегрує сигнали середовища, харчові компоненти та метаболіти мікробіоти. Активація AhR у імунних клітинах посилює бар'єрну резистентність через індукцію IL-22, тоді як експресія AhR у кишковому епітелії є критичною для підтримання пулу стовбурових клітин і збереження епітеліального гомеостазу [31]. Додатково описано двоспрямований регуляторний контур за участю автофагії: IL-22 здатний запускати автофагічні програми через AMPK-залежні механізми, тоді як автофагічна активність у Т-клітинах та ILC3 може модулювати рівні продукції IL-22 і функціональні наслідки його сигналіну [32] (рис. 1).

Біологічні ефекти IL-22 опосередковуються гетеродимерним рецепторним комплексом, утвореним субодиницями IL-22R1 та IL-10R2. У ПЗ експресія IL-22R1 є відносно високою, що формує підґрунтя органоспецифічної чутливості АЦК до IL-22. В експериментальних мишачих моделях IL-22 індукував виражену STAT3-залежну транскрипційну відповідь в АЦК ПЗ, включно з індукцією протеїну, асоційованого з панкреатитом 1 (PAP1), тоді як інші цитокіни (зокрема, IL-1 або IL-6) не забезпечували порівнюваної індукції. Критичну роль IL-10R2 підтверджено в моделях нокауту: за відсутності цієї субодиниці IL-22 втрачав здатність індукувати експресію PAP1, що встановлює IL-10R2 як необхідний сигнальний компонент в АЦК [33].

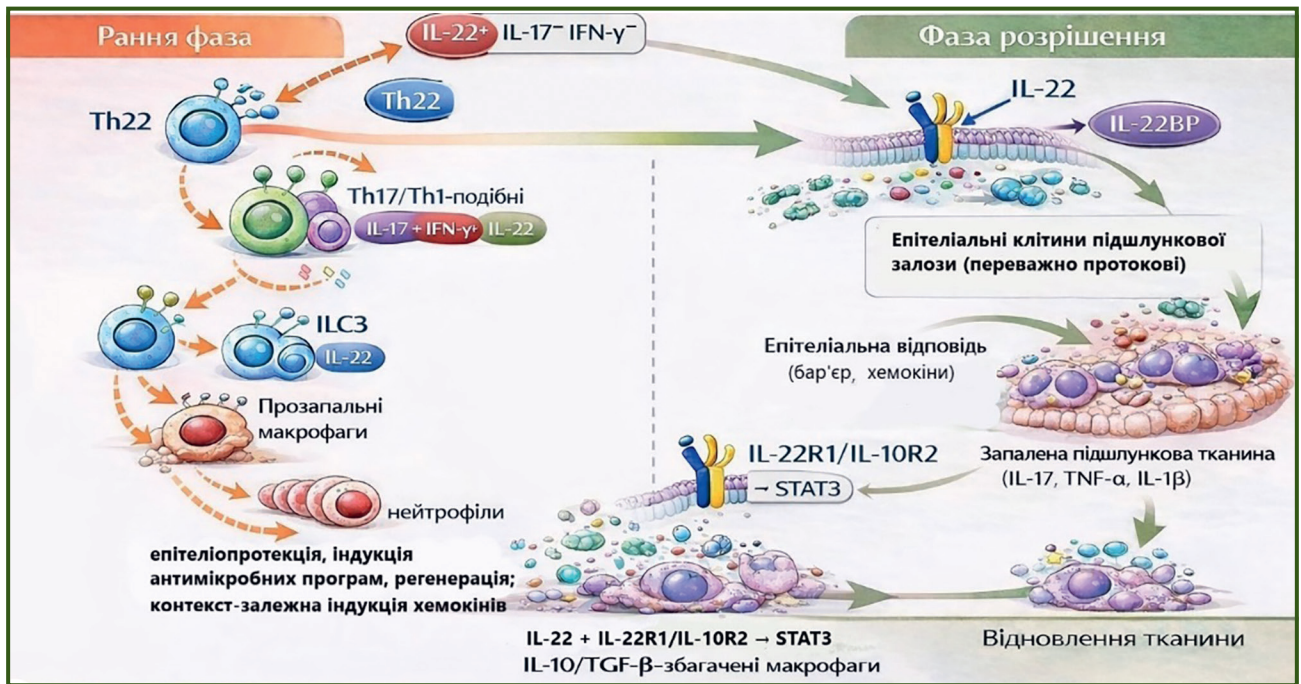


Рисунок 1 — Імунний контекст осі IL-22 при гострому панкреатиті

Експресія IL-22R1 загалом має вузький профіль і переважно обмежується негемоепітетичними епітеліальними й паренхіматозними тканинами, зокрема ПЗ, кишечником, шкірою, печінкою, легеньми та нирками, тоді як IL-10R2 є широко представленим компонентом у багатьох клітинних типах [34, 35]. Така асиметрія експресії пояснює, чому IL-22 спрямований насамперед на бар'єрні та органоспецифічні клітини, а не безпосередньо на імунні популяції. Сигналінг IL-22 перебуває під жорстким ендogenous контролем з боку білка-зв'язувача IL-22 (IL-22BP; IL-22RA2) — розчинного псевдорецептора, який має істотно вищу спорідненість з IL-22, ніж мембранна субодинаця IL-22R1, нейтралізуючи цитокін і перешкоджаючи його взаємодії з клітинами-мішенями [36, 37]. IL-22BP функціонує як природний обмежувач IL-22-залежних програм, знижуючи ризик

надмірної проліферації епітелію та патологічного ремоделювання. Основним джерелом IL-22BP вважають дендритні клітини, особливо в лімфоїдних структурах і шлунково-кишковому тракті; у фізіологічних умовах він стримує базальну активність IL-22, тоді як під час гострого запалення його експресія зазвичай знижується, формуючи вікно для реалізації тканинозахисних ефектів IL-22 [38, 39].

Після зв'язування IL-22 з рецепторним комплексом сигналінг ініціюється рекрутуванням кіназ JAK1 і TYK2 з подальшою фосфорилляцією STAT-білків. Центральним ефектором є STAT3, хоча залежно від тканинного контексту можуть залучатися STAT1 і STAT5. Фосфорильований STAT3 транслокується до ядра та індукуює транскрипцію цитопротекторних генів, включаючи антимікробні пептиди (Reg3β, Reg3γ), антиапоптичні

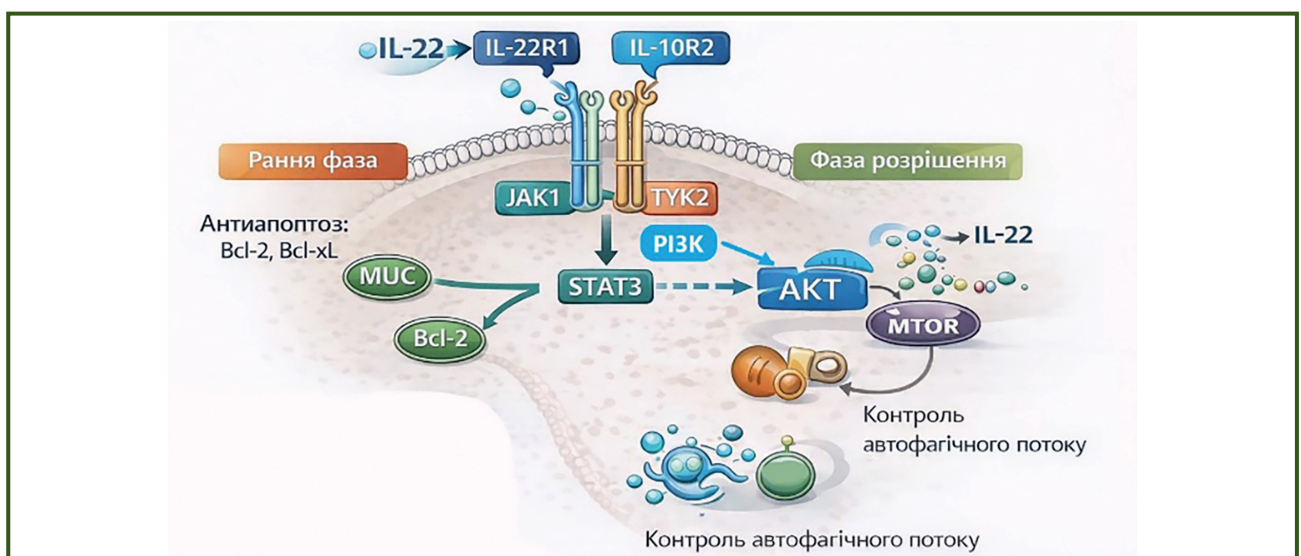


Рисунок 2 — Сигнальні осі IL-22 в ацинарній клітині

білки (Bcl-2, Bcl-xL) і муцини, що сумарно посилює бар'єрну функцію епітелію та підтримує його структурну цілісність [40–43]. Паралельно IL-22 здатний активувати PI3K/АКТ/mTOR-сигналінг, який сприяє виживанню клітин і тонко налаштовує автофагічний потік; додатково залучаються каскади MAPK (ERK, JNK, p38), що розширюють спектр ефектів IL-22 у модульованні клітинного стресу, репарації та адаптаційних відповідей [15, 44, 45] (рис. 2). Ключові сигнальні осі, клітинні мішені та контекстно залежні наслідки узагальнено в табл. 1.

Структурно-біофізичні дані підтримують послідовну модель рецепторної активації: первинне зв'язування IL-22 з IL-22R1 створює платформу для рекрутування IL-10R2 та активації JAK1/ТYK2. Це розуміння стало підґрунтям для створення інженерних варіантів ліганду/сигналінгу з селективним зміщенням у бік певних STAT-відповідей, що підкреслює принципову можливість переналаштування рецепторної трансдукції в експериментальних системах [25, 34].

Через взаємопов'язані сигнальні осі IL-22 реалізує тканинозахисні ефекти в низці органів. У кишечнику він індукує синтез антимікробних пептидів (Reg3β, Reg3γ), підтримує функцію келихоподібних клітин і стабілізує компоненти щільних контактів (зокрема, ZO-1 та E-кадгерин), унаслідок чого обмежується бактеріальна транслокація та знижується ризик септичних ускладнень [46, 47]. У ПЗ IL-22 асоціюється з підвищенням виживання АЦК і стримуванням надмірного автофагічного потоку [18]. У легенях IL-22 здатний підтримувати цілісність альвеолярного бар'єра, зменшувати нейтрофільну інфільтрацію та послаблювати тяжкість ГУЛ, асоційованого з ТГП [20]. У печінці та нирках описано епітеліопротекторні та антифібротичні властивості, що реалізуються переважно через STAT3-залежні механізми [45, 48]. Водночас важливо, що ефекти IL-22 визначаються фазою запалення, інтенсивністю сигналінгу та станом регуляторних контурів: у гострій фазі він часто сприяє репарації та антимікробному захисту, тоді як за умов хронічного процесу або дисрегуляції сигнальних мереж тривала активність IL-22 може підтримувати патологічну проліферацію епітелію, фібротичне ремоделювання та асоціюватися з канцерогенними програмами [22, 49, 50]. Саме ця функціональна дуальність, урівноважена контролем з боку IL-22BP, відображає складну природу IL-22 як чинника збереження тканинної цілісності та потенційного промотора прогресування захворювань у певних контекстах [37, 51] (рис. 3).

Узагальнюючи, зазначимо, що вісь IL-22/IL-22R1/IL-10R2, модульована IL-22BP і регульована цитокіновими та AhR-залежними сигналами, формує тонко налаштований імунорегуляторний контур, у межах якого співіснують цитопротекторні та потенційно несприятливі програми. Така контекстна залежність створює методологічну основу для коректної інтерпретації даних щодо IL-22 при ГП та обґрунтовує необхідність аналізу його функцій у прив'язці до фази захворювання, клітинних джерел і стану регуляторних гальм рецепторної осі.

Таблиця 1 — IL-22 при гострому панкреатиті: сигнальні осі, клітинні мішені та функціональні наслідки

Вісь/механізм IL-22	Клітини-мішені	Основні ефекти (користь)	Потенційні ризики/контекст, коли змінюється знак	Маркери/читабельні результати
JAK-STAT3	Ацинарні клітини; епітелій бар'єрних органів	Цитопротекція, антиапоптоз; індукція епітеліальних програм відновлення й антимікробного захисту	За тривалої/надмірної активації — асоціації з фіброгенезом і канцерогенезом; потребує часової дози та контролю негативними регуляторами	pSTAT3; Bcl-2/Bcl-xL; Reg-програми (Reg3β/γ)
PI3K-АКТ-mTOR	Ацинарні клітини	Обмеження надмірної автофагії; підтримка виживання клітин, зменшення ушкодження в моделях ГП	Можливе зміщення балансу виживання/загибелі клітин у невідповідному вікні захворювання; важливий стадійний контекст	Маркери автофагічного потоку: pАКТ/p-mTOR; гістологічна шкала ушкодження
MAPK (ERK/JNK/p38) як розширювач відповіді	Епітелій/паренхіма	Модуляція адаптації до стресу, репаративні програми, тонке налаштування відповідей на ушкодження	У затягнутому запаленні може підсилювати ремоделювання/проліферативні програми (контекстна залежність)	pERK/pJNK/p38 (за наявності даних); транскрипційні підписи stress-response
Кишковий бар'єр і Reg-програми	Кишковий епітелій	Підтримка цілісності бар'єра; зменшення бактеріальної транслокації; індукція Reg3β/γ	Надмірна/дисрегульована індукція епітеліальних програм може бути небажаною в окремих фенотипах/фазах ГП	Reg3β/γ; білки щільних контактів (якщо оцінювались); клінічні ознаки гастроінтестинальної недостатності
Легеневі ускладнення (ALI/ARDS) при ТГП	Альвеолярний епітелій/бар'єр; нейтрофільне запалення	Зменшення легеневого ушкодження через стримування нейтрофільного запалення; епітеліопротекція	Ризик надмірної репаративної сигналізації при неконтрольованій/тривалій активації; потреба у безпечній стратифікації	Показники ALI/ARDS; MPO/нейтрофільна інфільтрація (експериментально)
Негативна регуляція через IL-22BP (IL-22RA2)	Позаклітинний контроль сигналу	Гальмування осі IL-22, підтримка гомеостазу, запобігання надмірній активності	Дефіцит/зниження IL-22BP призводить до ризику персистуючого сигналінгу та небажаних наслідків; важливий показник безпеки	IL-22BP рівень/співвідношення IL-22 та IL-22BP (концептуально)

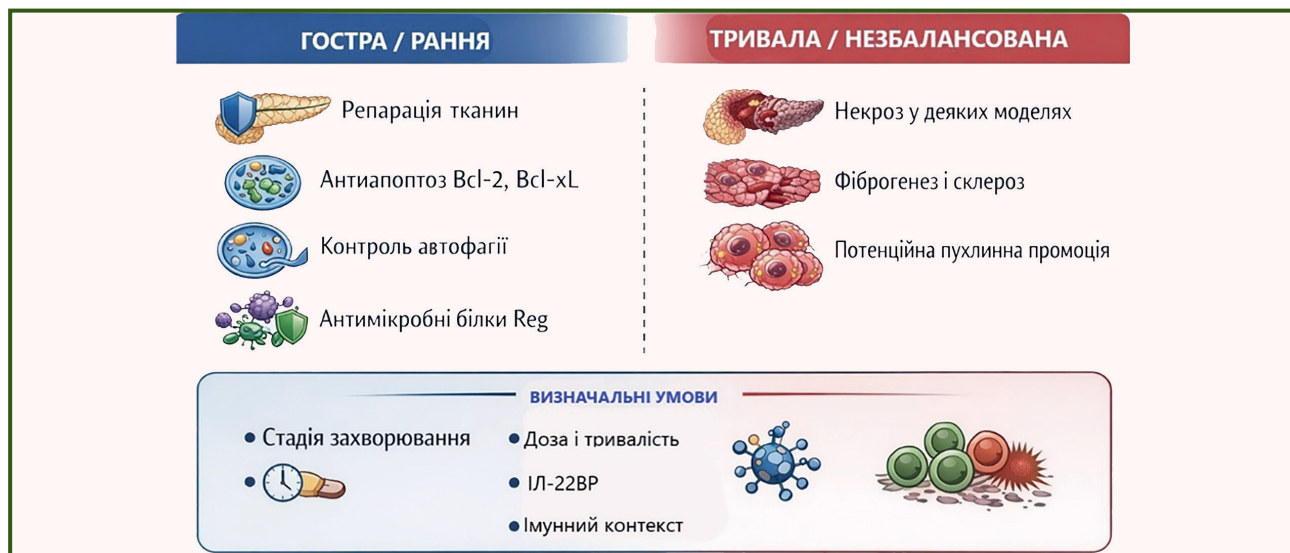


Рисунок 3 — Контекст-залежні ефекти IL-22 при гострому панкреатиті

IL-22 у патогенезі гострого панкреатиту

Тяжкий гострий панкреатит є потенційно летальним запальним станом, який часто виходить за межі підшлункової залози, ініціюючи ССЗВ і у найтяжчих випадках прогресуючи до синдрому поліорганної дисфункції (СПОД). Легені, кишечник, печінка та нирки належать до органів, найбільш уразливих до вторинного ушкодження. Проаналізовані експериментальні дані свідчать, що IL-22 може виконувати вагому тканинозахисну функцію в цьому системному контексті, обмежуючи ушкодження та підтримуючи органну функцію.

Захист легень

Легеневі ускладнення належать до найчастіших і найтяжчих наслідків ТГП; ГУЛ та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) визначають значну частку ранньої летальності [52]. Патогенетично ці стани пов'язані з надмірною нейтрофільною інфільтрацією, цитокінопосередкованою дестабілізацією альвеолярного

бар'єра та апоптозом епітеліальних клітин [20]. У цьому контексті IL-22 розглядають як протективний медіатор, здатний підтримувати цілісність альвеолярного епітелію, обмежувати запальне ушкодження та стимулювати репаративні програми [53].

На механістичному рівні IL-22 активує STAT3-сигналінг в альвеолярних епітеліальних клітинах і індукує експресію антиапоптичних білків, зокрема Bcl-2 та Bcl-xL, знижуючи вразливість епітелію до загибелі [20]. У мишачих моделях L-аргінініндукованого ТГП введення рекомбінантного IL-22 супроводжувалося зниженням активності мієлопероксидази (МПО) в легенях, зменшенням потовщення альвеолярних стінок і послабленням запальної інфільтрації, що узгоджується з цитопротекторним потенціалом цього цитокіну в легеневої тканині [20].

Протективний легеневий фенотип IL-22 може модулюватися додатковими регуляторними контурами. Зокрема, дефіцит адропіну асоціюється з посиленням апоптозу, фіброзу та поляризації макрофагів у напрямку

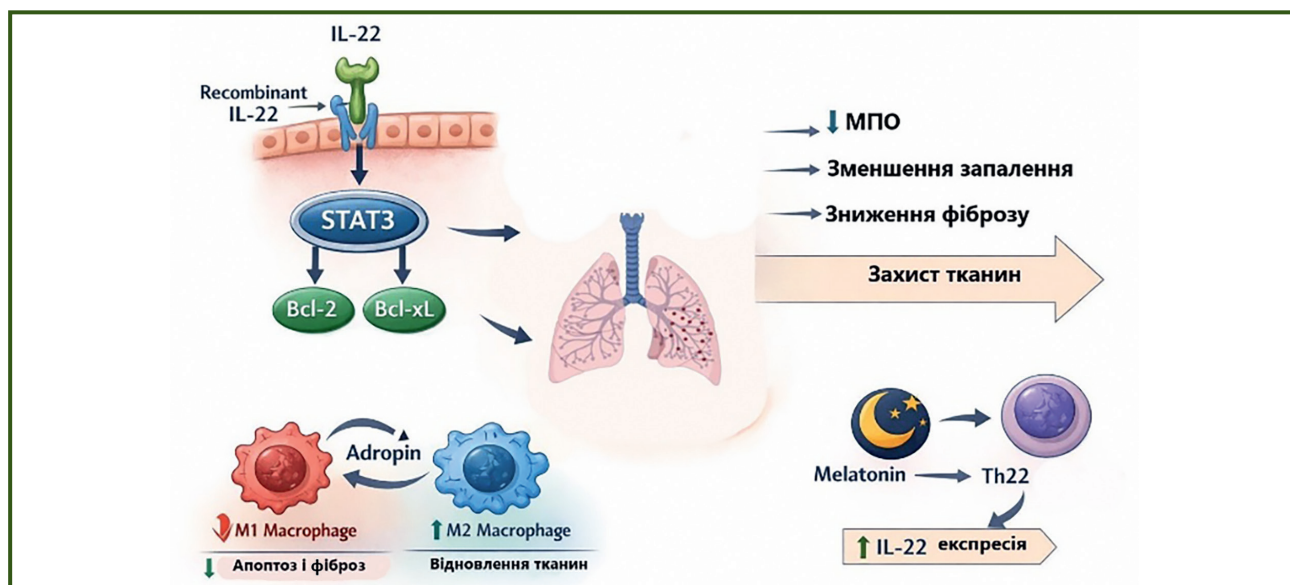


Рисунок 4 — IL-22 у захисті легень при тяжкому гострому панкреатиті

M1-фенотипу, тоді як введення адропіну сприяє зсуву до M2-профілю через дефосфорилювання PPAR γ і супроводжується зменшенням ушкодження тканини [52] (рис. 4). В іншій експериментальній моделі церулейніндукованого ТГП мелатонін підвищував легеневу експресію IL-22, посилював Th22-відповідь і зменшував гістологічні ознаки ушкодження, що узгоджується з вагомим внеском осі IL-22 у реалізацію бар'єрно-захисних програм [53].

Поza регуляцією апоптозу IL-22 безпосередньо підтримує бар'єрні властивості альвеолярного епітелію. Обмежуючи нейтрофільну інфільтрацію та стимулюючи відновлення епітелію, IL-22 здатний зменшувати набряк легень і вираженість гіпоксемії [54]. Бар'єрно-захисна функція IL-22 відтворюється у моделях як стерильного, так і інфекційного запалення; зокрема, при грипіндукованому ушкодженні легень IL-22 виявився необхідним для ефективної епітеліальної регенерації, що підкреслює загальнобіологічну релевантність цього механізму для ГУЛ при ТГП [55].

Відтворюваність IL-22-опосередкованого легеневого захисту в різних експериментальних моделях ТГП вказує на трансляційну значущість осі IL-22/STAT3 у підтриманні бар'єрної цілісності. Однак інтерпретація таких даних має враховувати контекст і тривалість сигналіну IL-22, оскільки його персистуюча або неконтрольована активація в інших патологічних ситуаціях асоціюється з небажаними наслідками ремоделювання тканин і зміною балансу клітинної загибелі.

Отже, IL-22 постає як важливий регулятор легневих наслідків ТГП, інтегруючи програми виживання епітелію, модифікацію запального мікросередовища та підтримку бар'єрної цілісності [20, 52–55].

Захист кишкового бар'єра та вісь «кишечник — підшлункова залоза»

Порушення цілісності кишкового бар'єра є однією з ключових ланок прогресування ТГП. Зростання проникності кишечника полегшує бактеріальну транслокацію, сприяє ендотоксемії та підвищує ризик сеп-

тичних ускладнень; у відповідь посилюється системне запалення і зростає ймовірність розвитку поліорганної дисфункції. Наявні експериментальні та клініко-біологічні дані узгоджено вказують, що IL-22 функціонує як провідний епітеліопротекторний медіатор у цьому контексті: він підтримує інтегритет кишкової стінки, підсилює слизовий захист і асоціюється зі зниженням схильності до інфекційних ускладнень при ТГП.

У L-аргінініндукованих експериментальних моделях ТГП екзогенне введення IL-22 супроводжувалося відновленням архітектоники ворсинок, обмеженням апоптозу епітелію та підвищенням виживаності. Ці ефекти узгоджуються з домінуванням STAT3-залежного сигналіну, який індукує експресію антимікробних пептидів (Reg3 β , Reg3 γ) і антиапоптичних білків (зокрема, Bcl-2 та Bcl-xL), підвищуючи резистентність епітеліального шару до запального стресу [19]. Додаткові механістичні спостереження свідчать, що IL-22 зменшує проникність слизової оболонки, відновлює експресію білків щільних контактів (E-кадгерин, ZO-1) та сприяє стабілізації мікробного різноманіття під час ТГП; при цьому нейтрофіли CD177⁺ описані як індуковане джерело IL-22, що підкреслює внесок клітин вродженого імунітету у формування епітеліопротекторної відповіді [29] (рис. 5).

Однією з ключових ефекторних ланок IL-22 у кишечнику є родина регенеруючих білків (Reg), відомих також як панкреатит-асоційовані білки (PAPs). Ці антимікробні лектиноподібні молекули С-типу (зокрема, REG3A та REG3G) інтенсивно індукуються під впливом IL-22 і мають принципове значення для контролю надмірного бактеріального росту та обмеження транслокації мікроорганізмів. Водночас експериментальні дані вказують, що індукція ізоформ Reg корегується IL-22 і сигналами кишкової мікробіоти, що підтримує концепцію динамічної осі «кишечник — підшлункова залоза». Показово, що генетичне видалення кластера Reg асоціювалося зі зниженням тяжкості церулейніндукованого панкреатиту у мишей, формуючи важливий патофізіологічний

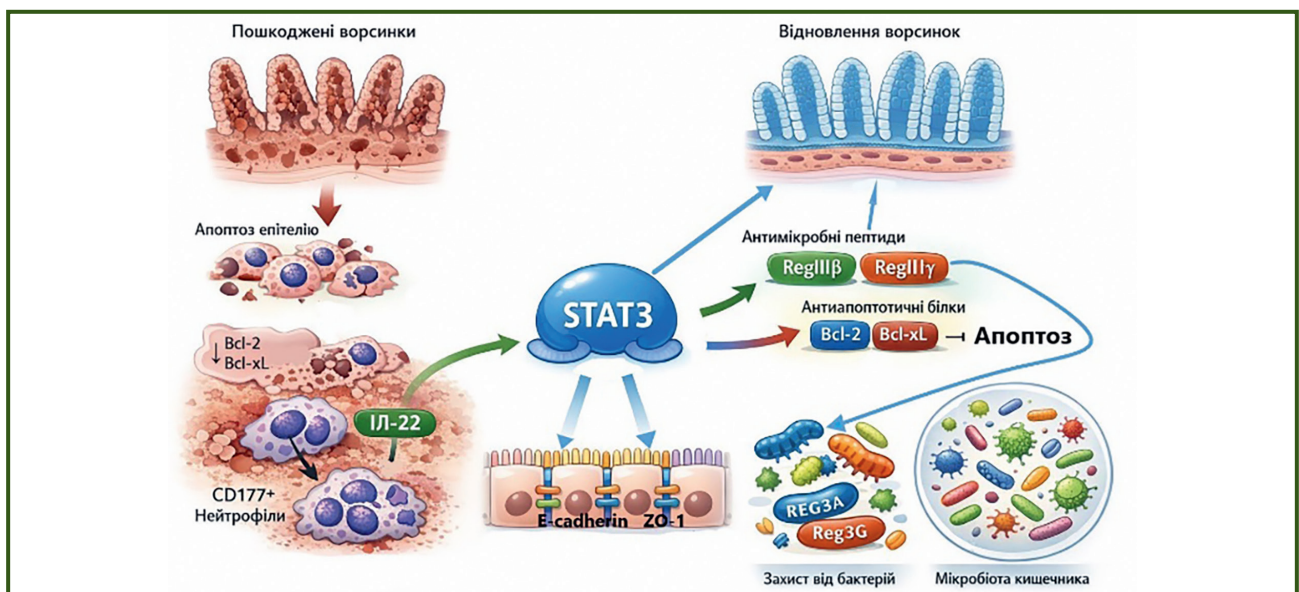


Рисунок 5 — IL-22-залежне посилення бар'єрної функції кишечника та антимікробних програм Reg

парадокс: за умов бар'єрного ушкодження білки Reg є критичними для протиінфекційного захисту, проте їх надмірна або дисрегульована індукція потенційно може поглиблювати ураження підшлункової залози [56].

Клініко-біологічна значущість кишкового бар'єра при ТГП виходить за межі локальних ефектів і охоплює віддалені органи наслідки, зокрема через міжорганні імунні осі. Дестабілізація бар'єра і мікробна транслокація створюють умови для вторинного ушкодження легень, тоді як ІЛ-22-опосередкована стабілізація слизової оболонки може опосередковано зменшувати ризик легеневих ускладнень. Узагальнені дані підтримують уявлення, що посилення кишкових відповідей, асоційованих із ІЛ-22, корелює зі зниженням імовірності ТГП-асоційованого ГУЛ, позиціонуючи ІЛ-22 як регулятор не лише кишкового гомеостазу, але й системних наслідків ТГП [57].

Отже, ІЛ-22 постає як фундаментальний медіатор кишкового захисту при ТГП: посилюючи щільні контакти, індукуючи антимікробні програми та підтримуючи мікробний баланс, він обмежує бактеріальну транслокацію та вторинні системні ушкодження. Вісь «кишечник — підшлункова залоза», що формується в умовах взаємодії ІЛ-22 із сигналами мікробіоти та епітеліальними програмами захисту, має вагомий патофізіологічний значення для пояснення тяжкості перебігу ТГП і його системних ускладнень [19, 29, 56, 57].

Гепатопротекція при тяжкому гострому панкреатиті

Попри те, що прямі дослідження ролі ІЛ-22 в ураженні печінки, асоційованому з панкреатитом, залишаються обмеженими, дані з моделей гострого пошкодження печінки формують патофізіологічні паралелі, релевантні до ТГП. За умов ТГП вторинна печінкова дисфункція розвивається на тлі системного запалення, гіперперфузії, ендотоксемії та мікроциркуляторних розладів. У різних експериментальних умовах ІЛ-22 описують як цитокін із вираженим гепатопротекторним потенціалом: він може зменшувати апоптоз і некроз гепатоцитів, послаблювати оксидативний стрес та активувати регенеративні сигнальні програми, насамперед через STAT3-залежні осі [14, 48]. У теоретичній площині такі механізми здатні обмежувати ТГП-асоційоване ушкодження гепатоцитів і зменшувати вираженість холестатичних змін.

Доказова база на користь цієї гіпотези ґрунтується на низці валідованих експериментальних моделей. При ацетамінофеніндукованій гепатотоксичності ІЛ-22 асоціювався з активацією АМРК-залежних автофагічних програм і поліпшенням біохімічних та гістологічних маркерів ушкодження [58]. У моделі гострого ураження печінки, індукованого ліпополісахаридом, ІЛ-22 активував вісь ATF4 — ATF7, що супроводжувалося посиленням автофагії та зниженням апоптозу [59]. За умов ішемії-реперфузії печінки ІЛ-22 обмежував оксидативне й мітохондріальне пошкодження через STAT3-залежні механізми [60]. Подібні принципи продемонстровано й у моделях ішемії-реперфузії жовчних шляхів після трансплантації, де ІЛ-22 підвищував виживаність холангіоцитів і активував STAT3 як *in vitro*, так і *in vivo* [61].

Окремий інтерес становлять результати в моделях тяжкого системного ураження, що імітують гостре погіршення на фоні хронічної печінкової недостатності і за системністю частково нагадують поліорганну дисфункцію при ТГП: тривало діючий формат ІЛ-22Fc асоціювався з підвищенням виживаності, відновленням STAT3-опосередкованих регенеративних програм і посиленням експресії антибактеріальних генів [62]. Сукупно ці дані узгоджуються з концепцією, що в умовах системного запалення ІЛ-22 може підтримувати гепатоцитарну життєздатність, модулювати автофагічні програми та посилювати репаративний потенціал тканини.

Водночас при екстраполяції цих спостережень на ТГП принципово важливо враховувати безпекові й контекстно залежні аспекти ІЛ-22/STAT3-сигналіну. Ранні клінічні дані в інших нозологіях (зокрема, алкогольний гепатит) свідчать про потенційну клінічну реалізованість фармакологічної модуляції осі ІЛ-22 та її асоціацію з поліпшенням біохімічних показників і зниженням MELD, що узгоджується з прорегенеративними властивостями ІЛ-22 [63]. Однак у контексті зляканих процесів активація осі ІЛ-22/STAT3 може підтримувати пухлинні програми або знижувати ефективність протипухлинних впливів. Зокрема, описано формування резистентності до сорафенібу при гепатоцелюлярній карциномі через сигнальну вісь STAT3/CD155 [64]. Таким чином, інтерпретація ІЛ-22 як потенційного гепатопротекторного чинника при ТГП має спиратися на суворе врахування фазності процесу, інтенсивності сигналіну та супутнього онкологічного контексту.

Захист нирок при тяжкому гострому панкреатиті

Гостре ураження нирок (ГУН) є частим і прогностично значущим ускладненням ТГП, що формується на тлі системного запалення, гіповолемії та мікросудинних порушень. Хоча прямі дані щодо участі ІЛ-22 у панкреатитасоційованій нирковій дисфункції залишаються обмеженими, сучасні експериментальні дослідження в нефрології демонструють, що ІЛ-22 здатний підтримувати тубулярний епітелій, модулювати метаболічні відповіді та впливати на мітохондріальний гомеостаз через STAT3-опосередковані програми, потенційно прискорюючи репарацію.

У мишачих моделях ГУН та діабетичної нефропатії ІЛ-22 індукував метаболічне перепрограмування клітин тубулярного епітелію шляхом підвищення експресії PFKFB3, що супроводжувалося зниженням продукції мітохондріальних активних форм кисню (АФК) і поліпшенням функціональних показників нирок [65]. При токсиніндукованому ГУН описано зменшення ацетамінофенасоційованого ушкодження нирок на тлі ІЛ-22-залежних ефектів, які включали пригнічення мітохондріальної дисфункції та NLRP3-інфламасомно опосередкованого запалення [66]. Подібні протективні принципи наведені й для оксалатіндукованої кристалічної нефропатії, за якої ІЛ-22 асоціювався зі збереженням мітохондріальної цілісності та послабленням запальних сигналів [67].

Водночас накопичуються дані, що контекст ушкодження має вирішальне значення для біологічного знаку IL-22 у нирковій тканині. Нирковоспецифічні дослідження в моделях нефротоксичності свідчать, що IL-22, продукуючись і діючи в проксимальних каналцях, за певних умов може посилювати відповіді на пошкодження ДНК (DDR) та поглиблювати ушкодження, що підкреслює дуалістичність ефектів залежно від дози, часу експозиції та характеру первинного ушкоджувального чинника [68].

Отже, наявні результати підтримують робочу модель, за якої в окремих типах ГУН IL-22 може сприяти збереженню тубулярної цілісності, стабілізації мітохондріального гомеостазу та посиленню репаративних програм, тоді як у специфічних умовах нефротоксичності можливі й протилежні, DDR-асоційовані небажані ефекти [65–68]. Для коректної екстраполяції на ТГП-асоційоване ГУН ключовими є стратифікація типу ушкодження, часової фази процесу та інтенсивності IL-22-сигналіngu.

Подвійна захисна та патологічна роль IL-22 при гострому панкреатиті

Інтерлейкін-22 при ГП характеризується вираженою контекстною залежністю, поєднуючи тканинозахисні та потенційно патогенні ефекти. Така функціональна дуальність відображає його біологічну природу: короткочасна й контрольована активація підтримує виживання епітелію, репарацію бар'єрів і антимікробний захист, тоді як тривала або дисрегульована сигналізація може сприяти некротичному ушкодженню, фіброінфламаторному ремоделюванню та, за певних умов, активації проліферативних програм.

Протективна дія IL-22 реалізується через посилення епітеліальної цілісності, пригнічення апоптозу та індукцію антимікробних програм. В АЦК ПЗ IL-22 активує STAT3- і АКТ/мTOR-залежні каскади, підвищує експресію антиапоптичних білків (Bcl-2, Bcl-xL) і модулює автофагічний потік, зменшуючи ризик накопичення автофагосом і некротичної загибелі клітин [18, 69]. У кишечнику IL-22 підтримує бар'єрну функцію шляхом посилення експресії компонентів щільних контактів (E-кадгерин, ZO-1) та індукції антимікробних пептидів Reg3 β і Reg3 γ , що обмежує бактеріальну транслокацію і знижує ризик системних інфекційних ускладнень [19].

Водночас за певних умов IL-22 може асоціюватися з посиленням ушкодження. У моделях легкого ГП IL-22 у поєднанні з білками REG3 корелював із наростанням ацинарного некрозу, попри обмеження запальної відповіді; цей фенотип частково пов'язували з пригніченням репаративних макрофагальних субпопуляцій і зсувом механізмів загибелі клітин від апоптозу до некрозу [70]. За пролонгованої експозиції IL-22 також здатний підтримувати фіброзапальне ремоделювання: Th22-derivований IL-22 активує панкреатичні зірчасті клітини та у синергії з IL-17A (продукт Th17-відповіді) може прискорювати фіброз і прогресування до хронічного панкреатиту [71].

Окремого розгляду потребує здатність IL-22 активувати проліферативні програми та ангіогенез. Підвищення рівнів IL-22 у плазмі описано у пацієнтів із ГП,

що узгоджується з його залученням як до репаративних процесів, так і до потенційно патологічного ремоделювання [72]. В інших епітеліальних контекстах IL-22 пов'язують зі стимуляцією ангіогенезу та росту пухлин, що формує застереження щодо тривалої та неконтрольованої активації осі IL-22/STAT3 [73].

Критичним регуляторним вузлом, який визначає знак IL-22-відповіді у тканині, є вісь IL-22/IL-22BP. IL-22BP (IL-22RA2), маючи високу спорідненість з IL-22, у гомеостатичних умовах нейтралізує його активність, тоді як під час гострого запалення рівень IL-22BP зазвичай знижується, створюючи тимчасове вікно для реалізації репаративних ефектів. Дисбаланс цієї осі може формувати дві крайні траєкторії: недостатнє загоєння за умов персистенції високої активності IL-22BP або патологічне ремоделювання при надлишковій і пролонгованій дії IL-22 [74].

Отже, IL-22 при ГП є одночасно ключовим медіатором епітеліопротекції та потенційним чинником патологічного прогресування за умов тривалої чи неконтрольованої активації. Це підкреслює необхідність контекстно орієнтованої інтерпретації експериментальних і клінічних даних із урахуванням фази захворювання, джерел IL-22, стану осі IL-22BP та домінуючих шляхів клітинної загибелі й ремоделювання тканин [18, 69–74].

Th22-клітини при гострому панкреатиті

Th22-клітини є окремою субпопуляцією T-хелперів CD4⁺, фенотипово визначеною переважною продукцією IL-22, а також секрецією ФНП- α і меншою мірою IL-13. Їх диференціація критично залежить від AhR — лігандактивованого транскрипційного фактора, який спрямовує наївні T-клітини CD4⁺ у напрямку Th22-фенотипу. На відміну від Th1 або Th17, Th22-клітини реалізують ключові ефекти переважно через IL-22, який діє на негемопоетичні клітини-мішені, зокрема епітелій кишечника, ПЗ, печінки та легень, тим самим формуючи функціональний міст між адаптивною імунною відповіддю та підтриманням тканинної цілісності, регенерації й бар'єрної функції [11, 75, 76].

Клінічні та експериментальні спостереження підтримують залучення осі Th22/IL-22 у патогенез ГП. Підвищені рівні циркулюючого IL-22 описано у пацієнтів із ГП, що узгоджується із системною активацією Th22-асоційованої відповіді [75, 76]. У доклінічних моделях екзогенне введення IL-22 асоціювалося зі зменшенням тяжкості церулеїн- або L-аргінініндукованого панкреатиту, включно зі зниженням панкреатичного некрозу, запальної інфільтрації та вираженості віддалених ускладнень, зокрема панкреатитасоційованого ураження легень [11, 75, 77]. На механістичному рівні IL-22 індуктує експресію антиапоптичних білків Bcl-2 і Bcl-xL, які взаємодіють із Bcl-1 і здатні обмежувати ініціацію автофагії; відповідно, зменшення надмірного накопичення автофагосом може знижувати ризик передчасної загибелі АЦК і підтримувати структурну цілісність ПЗ [75].

Водночас ефекторна роль Th22-клітин є контекстно залежною і може варіювати залежно від тканинного мікросередовища та стадії захворювання. Попри системне

підвищення рівнів IL-22 у пацієнтів із ГП, в окремих експериментальних роботах з тваринами повідомляли про зниження експресії IL-22 у легеневій тканині при тяжчому перебігу, що потенційно може послаблювати місцеві бар'єрно-захисні програми та сприяти органоспецифічним ускладненням, зокрема ГУЛ [11]. Така невідповідність підкреслює складність регуляції осі Th22/IL-22 і ймовірну залежність її функціонального знаку від балансу прозапальних сигналів, доступності рецепторних компонентів, стану IL-22BP-опосередкованого контролю та локальної клітинної композиції.

Отже, наявні дані загалом узгоджуються з тим, що Th22-клітини при ГП здатні реалізувати переважно протективний потенціал через IL-22-опосередковане зміцнення епітеліальних бар'єрів, підтримання репаративних програм і модифікацію автофагічних відповідей у клітинах-мішенях [11, 75–77]. Водночас контекстна залежність ефектів вимагає обережної інтерпретації експериментальних результатів і чіткого розмежування фазності процесу та органоспецифічних умов, за яких Th22/IL-22-відповідь може бути недостатньою або потенційно дисрегульованою.

Регуляторні вузли сигналіngu IL-22: AhR та IL-22BP

Біологічні ефекти IL-22 при ГП значною мірою визначаються узгодженою дією висхідних механізмів, що контролюють синтез цитокіну, і низхідних регуляторів, які задають його тканинну біодоступність та інтенсивність сигналіngu. У цій системі ключовими контрольними точками є AhR, що формує транскрипційну програму продукції IL-22, та білок-зв'язувач IL-22 (IL-22BP/IL-22RA2), який функціонує як розчинний псевдоректор і нейтралізує цитокін у позаклітинному просторі [74] (рис. 6).

AhR є лігандзалежним фактором транскрипції, експресованим у провідних популяціях клітин-продуцентів IL-22, зокрема Th22, Th17 та вроджених лімфоїдних

клітинах 3 групи (ILC3). Активація AhR індольними метаболітами мікробіоти або ендogenousними лігандами (зокрема, білівердином) підвищує доступність хроматину в регуляторних ділянках і стимулює транскрипцію IL-22. В експериментальних моделях панкреатиту активація AhR посилювала продукцію IL-22 у ПЗ та асоціювалася зі зменшенням ушкодження АЦК, тоді як фармакологічне або функціональне пригнічення AhR супроводжувалося зниженням рівнів IL-22 і поглибленням ураження ПЗ [78]. У ширшому імунологічному контексті AhR розглядають як регуляторний вузол тонкого налаштування, здатний змішувати бар'єрно асоційовані імунні відповіді в бік IL-22-домінантних програм, що є концептуально важливим у ситуаціях, у яких визначальними є збереження епітеліальної цілісності та репарація [36, 79].

IL-22BP секритується переважно дендритними клітинами та еозинофілами і зв'язує IL-22 з вищою афінністю, ніж мембранна субодиниця рецептора IL-22R1. Унаслідок цього блокується взаємодія IL-22 з клітинами-мішенями та обмежується передача сигналу в епітеліальних і паренхіматозних тканинах. За умов гомеостазу відносно високі рівні IL-22BP стримують базальну активність IL-22; натомість під час гострого запалення експресія IL-22BP зазвичай знижується, формуючи часово обмежене вікно активності IL-22, необхідне для реалізації антимікробного захисту, репарації епітелію та відновлення бар'єрної функції. У слизових моделях показано, що інфламасомно опосередкована активація осі IL-18 сприяє зниженню IL-22BP у відповідь на ушкодження, полегшуючи репаративні процеси, тоді як ретиноева кислота та тканинні дендритні клітини підтримують підвищену експресію IL-22BP у стані гомеостазу [74].

У контексті ГП ці дві регуляторні ланки пояснюють значну частину контекстної залежності ефектів IL-22: AhR визначає інтенсивність продукції цитокіну, тоді як IL-22BP задає тканинну біодоступність, тривалість

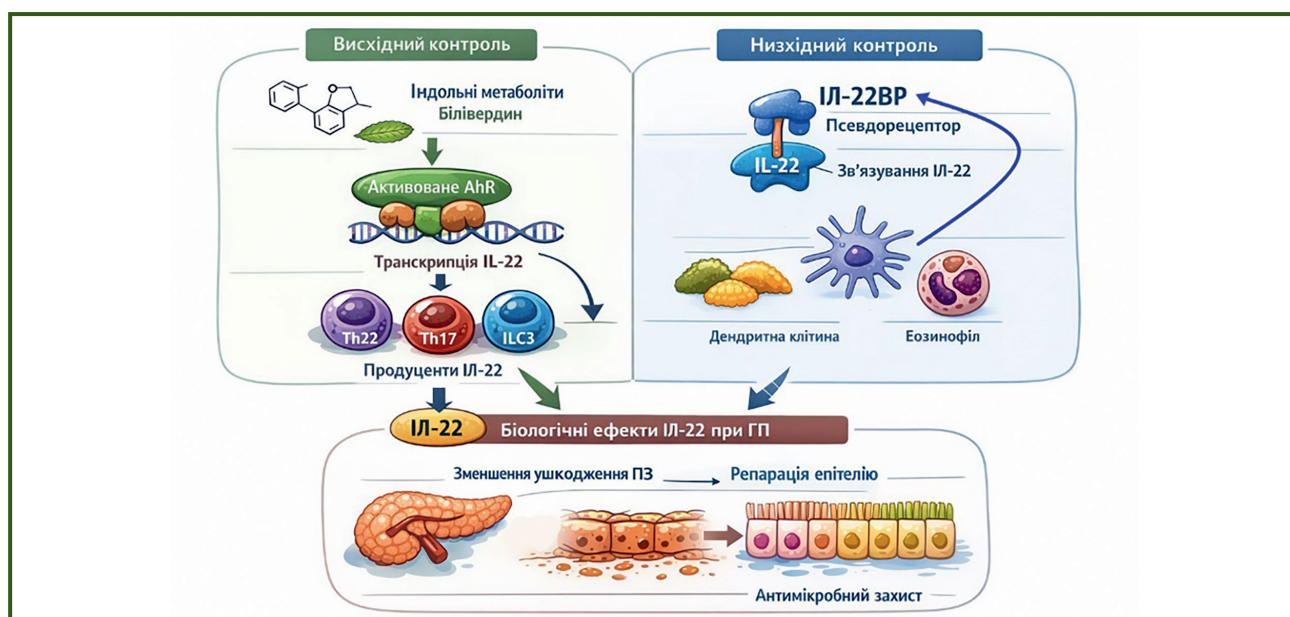


Рисунок 6 — Регуляція IL-22 та його ефекти при гострому панкреатиті

дії та межі сигналіngu. Відповідно, будь-яка інтерпретація протективних або потенційно патогенних наслідків IL-22 при ГП має враховувати водночас стан AhR-залежної транскрипційної програми в Th22/Th17/ILC3 та інших джерелах IL-22 і рівень IL-22BP як ключового позаклітинного обмежувача сигналіngu [74, 78, 79].

Експериментальні докази ролі IL-22 при гострому панкреатиті

Накопичені експериментальні дані загалом узгоджено вказують на те, що активація осі IL-22 при ГП найчастіше асоціюється з тканинозахисним фенотипом. У різних доклінічних моделях посилення IL-22-сигналіngu корелює зі зменшенням ушкодження АЦК, обмеженням системного запалення та кращим збереженням бар'єрної цілісності в позапанкреатичних органах, насамперед у кишечнику та легенях.

Одним із ранніх і переконливих підтверджень цієї концепції стала модель фульмінантного панкреатиту, індукованого дієтою з дефіцитом холіну та додаванням етіоніну (CDE), яка характеризується високою летальністю й системними ускладненнями. Введення рекомбінантного IL-22 після дебюту захворювання супроводжувалося зниженням активності сироваткової ліпази, зменшенням панкреатичного некрозу та послабленням легеневого запалення; натомість нейтралізація IL-22 поглиблювала ураження й підвищувала смертність. Механістичний аналіз у цій моделі ідентифікував AhR як критичний регулятор продукції IL-22 у ПЗ; фармакологічна активація AhR підвищувала експресію IL-22 і відтворювала протективний фенотип, тоді як пригнічення AhR асоціювалося з наростанням тяжкості перебігу [78].

Порівнювані протективні ефекти продемонстровано в церулеїніндукованій моделі, яка широко використовується для відтворення набрякового, переважно оборотного ушкодження АЦК. За цих умов екзогенний IL-22 знижував активність амілази та ліпази в сироватці, послаблював гістологічні прояви ураження та обмежував надмірну автофагію. Механістичні дані вказують, що IL-22 активує каскад АКТ/mTOR і тим самим нормалізує автофагічний потік, зменшуючи накопичення маркерів дисрегульованої автофагії та обмежуючи загибель АЦК [18, 69]. Відповідні результати *in vitro* доповнюють цей висновок: у клітинах AR42J церулеїн знижував життєздатність і індукував некротичні зміни, тоді як додавання IL-22 підвищувало виживання, зменшувало накопичення LC3-II та p62 і послаблювало некроз, що узгоджується з цитопротекторними й антидисрегуляторними властивостями IL-22 щодо автофагії [18].

Додаткове підґрунтя для розуміння механізмів дії IL-22 забезпечили протеомні дослідження в умовах аргінініндукованого клітинного стресу. Показано, що IL-22 асоціюється зі зниженням рівнів білків, залучених до автофагії та лізосомальних шляхів (зокрема, компонентів, критичних для формування та дозрівання автофагосом), і паралельним підвищенням експресії білків, пов'язаних з ендцитозом і регуляцією цитоскелета, необхідних для внутрішньоклітинного транспорту та підтримання морфологічної організації АЦК. Принципово важливо, що така координація автофагічно-лізосомальних і енд-

цитоз-цитоскелетних програм асоціювалася зі стримуванням передчасної активації трипсиногену — однієї з ключових ранніх подій у патогенезі ГП [13].

Окремі доклінічні роботи демонструють, що IL-22-сигналінг може інтегруватися з іншими проти-запальними й бар'єрно-захисними контурами на тлі тяжких системних моделей. У моделі ішемії-реперфузії ПЗ, що відтворює ГП із вираженими позапанкреатичними ускладненнями, лікування екстрактом *Terhgosia purpurea* та його активним флавоноїдом асоціювалося зі зниженням вивільнення панкреатичних ферментів, маркерів оксидативного стресу й продукції прозапальних цитокінів на тлі відновлення антиоксидантного захисту. Примітно, що ці втручання пригнічували вісь HMGB1/NF- κ B у ПЗ та водночас підвищували експресію IL-22 у легеневій тканині, зменшуючи панкреатично асоційоване ГУЛ; така конфігурація підкреслює роль IL-22 у координації панкреатичних і системних легневих відповідей [80].

У церулеїніндукованих моделях також описано, що екзогенний IL-22 зменшує інфільтрацію запальних клітин і асоціюється з індукцією білків родини Reg3 в АЦК, тоді як дефіцит IL-22 або його блокада супроводжувалися поглибленням тканинного ушкодження. У сукупності ці результати підтримують уявлення про IL-22 як про ефекторний медіатор репарації, що поєднує вроджені імунні реакції з програмами епітеліального відновлення [81]. Додатково в моделі аргінініндукованого ГП у щурів введення прополісу послаблювало запалення ПЗ та селективно підвищувало рівень циркулюючого IL-22, що узгоджується з припущенням про індукцію ендogenous IL-22 як одного з компонентів протективного фенотипу [82]. На рівні первинних АЦК і тканини ПЗ стимуляція IL-22 швидко індукувала транскрипти PAP1/Reg2 та остеопонтину — молекул, пов'язаних із виживанням епітелію та адаптацією до запального стресу; при цьому PAP1 практично не експресується у здоровій ПЗ, але різко індукується при панкреатиті, що підкреслює здатність IL-22 перепрограмувати транскрипційні відповіді АЦК [33].

У тяжких аргінініндукованих моделях некротичного панкреатиту, що супроводжується системною запальною відповіддю та мультиорганим ураженням, рекомбінантний IL-22 відтворювало зменшував некроз ПЗ, знижував рівні системних цитокінів і поліпшував виживаність. Центральною для реалізації цих ефектів була активація STAT3-сигналіngu з підвищенням експресії антиапоптичних білків Bcl-2 і Bcl-xL, а також антимікробних пептидів Reg3 β і Reg3 γ , що у підсумку обмежувало загибель АЦК і посилювало епітеліопротекторні програми [19]. Одним із ключових системних наслідків активації осі IL-22 є збереження кишкового бар'єра: введення IL-22 підтримувало ворсинкову архітектоніку, відновлювало компоненти щільних контактів (E-cadherin, ZO-1) та запобігало транслокації бактерій, що узгоджувалося з активацією осі STAT3/Reg3; важливо, що нейтрофіли CD177⁺ були ідентифіковані як індуковане джерело IL-22, поєднуючи вроджені імунні реакції з підтриманням епітеліального бар'єра [29]. Паралельно IL-22 зменшував виживаність пан-

креативно асоційованого ГУЛ, знижуючи активність МПО, обмежуючи нейтрофільну інфільтрацію та підтримуючи альвеолярну цілісність через STAT3-залежні антиапоптичні програми [20]. Ці спостереження також узгоджуються з уявленням про вісь «кишечник — легені», коли стабілізація кишкового бар'єра зменшує транслокацію мікробів і системне запалення, тим самим обмежуючи вторинне ураження легень [57].

Генетичні підходи додатково уточнили функціональну роль IL-22 у патогенезі ГП. У мишей з нокаутом за IL-22 у церулеїніндукованих моделях формувалося тяжче панкреатичне ураження з посиленням некрозу, дестабілізацією бар'єрних властивостей і зниженням експресії Reg3; показово, що екзогенне введення Reg3 частково компенсувало ці дефекти, вказуючи на вагомий внесок Reg3-залежних ефекторних програм у реалізацію протективних ефектів IL-22 [70]. Водночас, попри загалом протективний профіль, дія IL-22 демонструє стадійну й контекстно залежну двоїстість: у тяжких системних моделях IL-22 відтворювано обмежує ушкодження та поліпшує виживаність, тоді як у легших формах за певних умов його антиапоптичний сигналінг може асоціюватися зі зсувом балансу клітинної загибелі в бік некрозу, формуючи експериментально описаний парадокс [70].

Важливо, що результати доклінічних робіт підкреслюють значення часової фази та інтенсивності сигналінгу для визначення знаку ефектів IL-22. У частині досліджень найбільш відтворюваний протективний фенотип спостерігали при введенні IL-22 після індукції захворювання, тоді як надмірна або невчасна активація осі IL-22 потенційно може синергічно взаємодіяти з прозапальними каскадами. Структурно-функціональні дані також окреслили можливість переналаштування сигналінгу IL-22 у бік епітеліальних STAT3-залежних програм: часткові агоністи IL-22 (зокрема, 22-B3) зберігали індукцію протективних транскриптів (Reg3b, Reg3g), водночас обмежуючи експресію CXCL-хемокінів і розвиток нейтрофілії, що формує основу для концепції селективного посилення репаративних програм за мінімізації небажаних прозапальних компонентів [25].

Кінцеві наслідки IL-22-сигналінгу визначаються також ендogenous механізмами контролю, насамперед через IL-22BP — розчинний рецептор-пастку, що обмежує біодоступність IL-22 і тривалість його дії. Генетичні дослідження демонстрували фазову специфічність: дефіцит IL-22BP послаблював ушкодження ПЗ під час гострих епізодів, узгоджуючись із розширенням вікна епітеліальної репарації, однак за тривалого або повторного ураження відсутність IL-22BP асоціювалася із затримкою нормалізації тканини, посиленням ацинарно-дуктальної метаплазії та зростанням фіброзного ремоделювання, імовірно через пролонговану активність IL-22 [49].

У сукупності експериментальні результати свідчать, що IL-22 є не лише імунорегуляторним цитокином, а й безпосереднім стабілізатором клітинного гомеостазу ацинарного епітелію, здатним впливати на події раннього патогенезу, включно з порушеннями автофагічно-лізосомального шляху та процесами, що передують передчасній активації трипсिनогену [13]. Водночас виражена стадійна й контекстно залежна двоїстість ефектів IL-22 (а також роль IL-22BP як обмежувача сигналінгу) підкреслюють необхідність інтерпретації доклінічних даних із урахуванням моделі захворювання, часу експозиції та домінантних механізмів клітинної загибелі [25, 49, 70].

Клінічні наслідки та перспективи

Накопичення доклінічних доказів послідовно позиціонує IL-22 як перспективну трансляційну мішень у контексті ГП. Здатність IL-22 обмежувати загибель АЦК ПЗ, стабілізувати кишковий бар'єр та зменшувати ураження позапанкреатичних органів формує підґрунтя для його потенційного застосування у стратегіях, спрямованих на запобігання системним ускладненням. Водночас перед будь-якою клінічною інтеграцією IL-22-орієнтованих підходів необхідно вирішити низку принципів питань, що стосуються відтворюваності ефектів у людських когортах, оптимізації режимів експозиції (час/доза/тривалість) та профілю безпеки.

У мишачих моделях ГП введення рекомбінантного IL-22 (rIL-22) відтворювано послаблювало ураження підшлункової залози, підтримувало цілісність кишко-

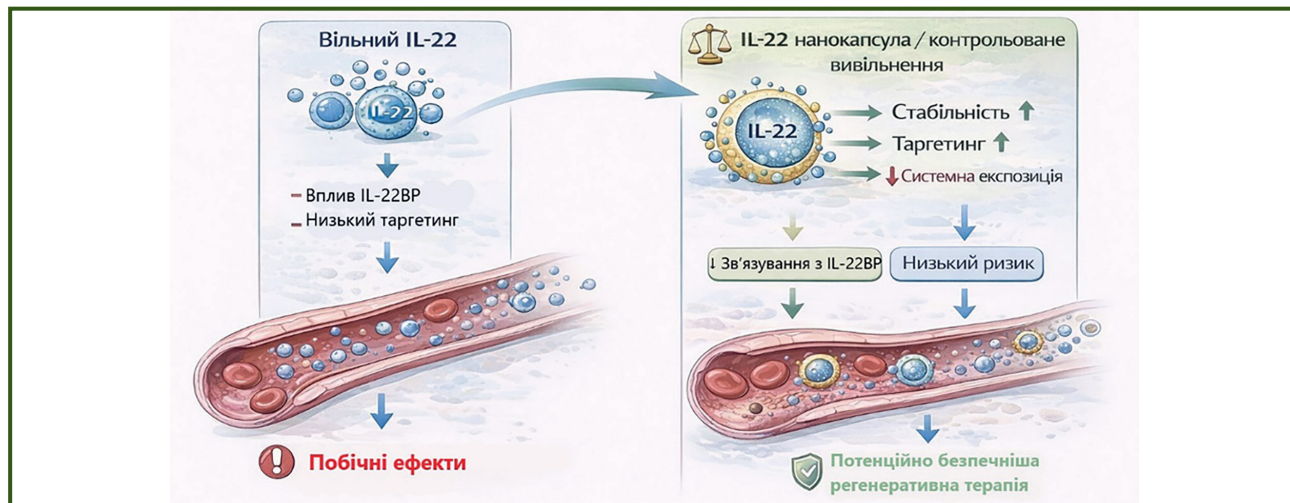


Рисунок 7 — Нанодоставка IL-22

вого бар'єра та зменшувало легеневі ускладнення. Ці ефекти переважно пов'язують з активацією STAT3- і AKT/mTOR-залежних каскадів, нормалізацією автофагічного потоку та індукцією епітеліопротекторних медіаторів (Reg3β/Reg3γ, Bcl-2, Bcl-xL) [18–20]. Паралельно розвиваються стратегії, спрямовані на підсилення ендогенної осі IL-22. У тяжких моделях панкреатиту екстракт *Terphrosia purpurea* та його флавоноїд (псевдосеміглабрин) зменшували ушкодження ПЗ й легень, обмежуючи оксидативний і запальний стрес та водночас відновлюючи експресію IL-22 у легеневій тканині, що підтримує концепцію комбінованих підходів із залученням ендогенної регуляції IL-22 [80].

Важливим напрямом оптимізації є технології доставки, зокрема нанотерапевтичні платформи, покликані підвищити стабільність молекули, керованість біорозподілу та тканинну селективність експозиції (рис. 7). Націлений на запалення наноносій, що коінкапсулював IL-22 та епігалокатехін-галат (EGCG), у доклінічних умовах асоціювався з відновленням гомеостазу підшлункової залози при ТПП через зниження інфільтрації запальними клітинами та послаблення оксидативного стресу, що ілюструє потенціал синергії доставки цитокіну й антиоксиданту та водночас адресує ключові обмеження класичної цитокінової експозиції (короткий період напіввиведення, нестабільність, недостатня селективність) [83].

Попри ці досягнення, трансляція IL-22-орієнтованих стратегій у клініку стикається з суттєвими бар'єрами. По-перше, моделі на гризунах лише частково відображають гетерогенність людського ГП, який відрізняється різноманіттям етіологій, варіабельністю клінічних траєкторій і складною системною імунною архітектурою. По-друге, функціональна амбівалентність IL-22 ускладнює вибір терапевтичної логіки: у тяжких моделях він демонструє переважно протективний профіль, тоді як за легшого перебігу за певних умов описано парадоксальне погіршення результатів, що пов'язують із пригніченням апоптозу та зміщенням балансу загибелі клітин у напрямку некрозу [70]. По-третє, існують принципи застереження щодо безпеки: пролонгована або неконтрольована активація осі IL-22 асоціюється з патологічною проліферацією, ангиогенезом і потенційним онкогенним ефектом, що зумовлює необхідність чітко визначених показань, часової обмеженості експозиції та стандартизованого моніторингу [73].

Важливо, що IL-22 уже перебуває у фокусі клінічних програм при захворюваннях поза межами панкреатиту. Рекombінантні білки-злиття IL-22 (зокрема, IL-22–IgG2 Fc; ефмороктоког альфа) оцінювали при виразковому коліті, алкогольно асоційованому гепатиті та реакції «трансплантат проти хазяїна», тоді як нейтралізуючі антигіла (фезакінумаб, ILV-094) досліджували при atopічному дерматиті [63, 73, 84, 87–89]. Сукупність цих напрямів демонструє, що як агонізм, так і інгібування осі IL-22 є клінічно здійсненними, а вибір вектора втручання має визначатися патобіологічним контекстом. У випадку ГП агонізм IL-22 теоретично найбільш релевантний на ранніх етапах прогнозовано тяжкого перебігу для обмеження системних ускладнень, тоді

Таблиця 2 — Трансляційна «матриця рішень»: IL-22 як біомаркер і терапевтична мішень

Клінічний/трансляційний блок	Що саме оцінюємо	Що підказує IL-22 (або вісь IL-22/IL-22BP)	Практичний сенс для стратифікації	Основні ризики та запобіжники
Біомаркер тяжкості/ускладнень	Сироватковий IL-22 у пацієнтів з ГП/ТПП	Підвищені рівні при тяжкому ГП асоціюються зі шлунково-кишковою недостатністю та системними ускладненнями, що підтримує прогностичну цінність	Доповнення до клінічних шкал: рання ідентифікація фенотипів ризику, зокрема з бар'єрною дисфункцією	Інтерпретація тільки в контексті стадії/фенотипу; бажано враховувати IL-22BP як контроль сигналу
Терапевтичне вікно	Стадія ГП (рання фаза ушкодження vs зменшення запалення), домінування SIRS/CARS	Підкреслено амбівалентність: у певних умовах при легкому ГП IL-22 може посилювати некротичні зміни, тоді як у тяжких фенотипах — демонструє органопротекцію	Кандидат для precision-підходу: використовується не у всіх, а за чітких показань (органна дисфункція/бар'єр)	Головний запобіжник — обмеження тривалості/دوزи; уникати тривалої активації через ризики ремоделювання/канцерогенезу
Цільові органи для очікуваного ефекту	ПЗ (ацинарні клітини), кишечник, легені ± печінка/нирки	Панкреас: STAT3 та AKT/mTOR, антмавтофагічний/антиапоптотичний ефект; кишечник: Reg3β/γ; легені: стримування нейтрофільного запалення	Дає логіку вибору кінцевих точок у доклінічній/клінічній: бар'єр, ALI/ARDS, органна недостатність	Ризик нецільової проліферації/ремоделювання при неконтрольованому сигнальному; роль IL-22BP як природного обмежувача
Платформи доставки/стабільність	Рекombінантний IL-22 та системи доставки	Перспективним напрямом є нанотерапевтичні підходи для підвищення стабільності й ефективності доставки IL-22	Дозволяє звузити експозицію (органна/тканинна спрямованість), потенційно зменшуючи системні ризики	Необхідні докази безпеки доставки та контролю тривалості сигналу (щоб не створювати хронічну активацію)
Безпека і довгострокові ризики	Фіброз/канцерогенез, надмірна антиапоптотична активність	Підкреслено зв'язок тривалої активації шляхів IL-22 з фіброгенезом і канцерогенезом; важливість негативної регуляції IL-22BP	Формує розділ «safety governance» (хто не є кандидатом для стимуляції IL-22, які є часові обмеження)	Потрібні протоколи моніторингу та чіткі критерії припинення, а також великі клінічні дослідження

як блокада IL-22 може мати концептуальне значення переважно при хронічних фіброзапальних станах, коли пролонгована активація цієї осі здатна підтримувати патологічне ремоделювання.

Поза інтервенційною площиною IL-22 активно розглядають як біомаркер. Клінічні спостереження свідчать, що концентрація IL-22 у сироватці крові зростає на ранніх стадіях ГП та асоціюється з дисфункцією шлунково-кишкового тракту й системними ускладненнями, знижуючись швидше, ніж IL-6 або ФНП- α [15, 72] (табл. 2).

Персистенція високих рівнів IL-22 корелює з кишковою недостатністю та поліорганною дисфункцією, що підкреслює потенційне прогностичне значення цього маркера. У проспективному когортному дослідженні (149 пацієнтів) показано, що рівень IL-22 у сироватці крові через 24 години від дебюту прогнозував розвиток ГПП, тоді як його динаміка протягом наступних 48 годин (Δ IL-22) корелювала з тяжкістю перебігу та залишалася незалежним предиктором у комбінованій моделі разом із BISAP, IL-6 і показниками тромбоеластографії [85]. Такий «динамічний підпис» узгоджується з подвійною роллю IL-22 як медіатора бар'єрного захисту та раннього індикатора несприятливої траєкторії.

Імунофенотипування додатково деталізує клінічну релевантність цієї осі. Описано зв'язок між балансом Th17/Treg і клінічною траєкторією, а IL-22 — переважно продукт Th22 — потенційно може модифікувати наслідки цього дисбалансу. У низці спостережень високий системний рівень IL-22 виглядає протективним, тоді як знижена експресія IL-22 у легеневій тканині асоціюється з гіршими результатами; відповідно, поєднання визначення IL-22 у сироватці крові з профілюванням лімфоцитарних субпопуляцій може підвищувати прогностичну точність і сприяти ідентифікації підгруп пацієнтів із найбільшою ймовірною користю від IL-22-орієнтованих втручань [77].

Водночас клінічні дані залишаються неоднорідними: частина досліджень демонструє зв'язок IL-22 із тяжкістю ГП, тоді як інші не виявляють стабільної кореляції. Найімовірніші причини розбіжностей включають відмінності у часі забору зразків, аналітичних платформах та характеристиках когорт [15, 86]. Тому IL-22 доцільно інтерпретувати не ізольовано, а в межах багатокомпонентних панелей, інтегрованих із клінічними шкалами (BISAP, Marshall), системними маркерами запалення (IL-6, прокальцитонін, CRP) та індикаторами бар'єрної дисфункції (зокрема, кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти). Гармонізація методик і стандартизований протокол відбору зразків із чіткою прив'язкою до стадії захворювання є критичною передумовою для надійного впровадження IL-22 у клінічну практику [10].

Нові дані також вказують на фазову роль IL-22BP. В експериментальних моделях ГП генетичне усунення IL-22BP зменшувало гостре ушкодження, однак у віддаленій перспективі погіршувало репарацію, підтримуючи ацинарно-дуктальну метаплазію та фіброзне ремоделювання [49]. Ця двоїстість підкреслює, що модуляція осі IL-22 має бути суворо контекстно залежною та часово контрольованою, а ефекти слід оцінювати не лише за

гострими кінцевими точками, а й за маркерами відновлення та ремоделювання.

З трансляційної точки зору найбільш раціональною цільовою популяцією для ранніх клінічних випробувань, орієнтованих на агонізм IL-22, є дорослі пацієнти з прогнозованим середньотяжким або тяжким ГП (наприклад, BISAP ≥ 2 або персистуючий синдром системної запальної відповіді протягом 24–48 годин). Фармакодинамічні кінцеві точки доцільно фокусувати на верифікації механістичного ефекту: ознаках активації STAT3 в епітеліальних тканинах, індукції епітеліопротекторних транскриптів (REG3A/HIP/PAP), а також показниках проникності кишкового бар'єра (наприклад, ендотоксина активність). Клінічні кінцеві точки мають охоплювати частоту й тривалість персистуючої органної недостатності, інфікований некроз, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та летальність. Серійний моніторинг IL-22, IL-22BP та AhR-асоційованих метаболітів може поліпшити стратифікацію, визначення терапевтичного вікна й інтерпретацію відповіді.

Критичним компонентом таких програм є контроль безпеки. Надлишкова або пролонгована активність IL-22 потенційно здатна індукувати епітеліальну гіперплазію, посилювати хемокін-опосередковані каскади та підтримувати фібротичне ремоделювання, а в окремих контекстах — підвищувати теоретичні онкологічні ризики [73]. У цьому сенсі інженерні часткові агоністи, які зберігають переважно цитопротекторний STAT3-профіль, але обмежують індукцію хемокінів, можуть забезпечити сприятливіший терапевтичний індекс [25]. Альтернативно розглядають активацію AhR для посилення ендогенної продукції IL-22 [78] або селективну модифікацію рівнів IL-22BP, однак будь-які підходи із блокадою IL-22BP потребують особливої часової синхронізації, щоб розширити репаративне вікно без переходу до патологічного фіброзу [49]. Перспективними також виглядають комбіновані стратегії, орієнтовані на стабілізацію осі «кишечник — підшлункова залоза — легені», оскільки бар'єрно-захисні ефекти IL-22 можуть опосередковано зменшувати системне запалення та вторинні органні ускладнення [57].

Отже, оптимальна трансляційна траєкторія IL-22 при ГП передбачає біомаркерно керовані клінічні дослідження, які водночас: (1) підтвердять цільову модифікацію ключових механізмів (епітеліальний STAT3-профіль і бар'єрна стабілізація), (2) мінімізують ризики надмірної або пролонгованої експозиції та (3) врахують не лише гострі клінічні результати, а й віддалені наслідки, зокрема фіброзне ремоделювання. За умови такого часово контрольованого й контекстно орієнтованого підходу потенціал IL-22 у ГП може бути оцінений максимально коректно.

Напрями майбутніх досліджень

Перенесення доклінічних результатів у клінічну практику потребує системного вирішення кількох взаємопов'язаних завдань. Зокрема, доказова база у людини залишається обмеженою та фрагментарною, тому пріоритетом мають стати проспективні дослідження

з паралельним вимірюванням ІЛ-22 і ІЛ-22ВР, жорсткою прив'язкою до часу від дебюту ГП та клінічної траєкторії, а також стандартизацією аналітичних платформ і преаналітичних протоколів; також доцільним є одночасне визначення AhR-чутливих метаболітів як проксііндикаторів активності висхідного регуляторного контура [10]. Другою ключовою детермінантою є час і доза: помірна рання активація ІЛ-22 підтримує епітеліопротекторні STAT3-програми, тоді як надмірна експозиція або невлучне терапевтичне вікно можуть зміщувати відповідь у бік хемокін-опосередкованого нейтрофільного запалення [25]; відповідно, необхідні прямі порівняння молекул із різним профілем сигналу та фармакокінетику, зокрема часткових агоністів (22-В3) і пролонгованих агоністів типу ІЛ-22Fc (ефморктоког альфа) [63]. Дизайн майбутніх випробувань має відображати системну природу ГП і вісь «кишечник — підшлункова залоза — легені», тому кінцеві точки слід розширювати, включаючи показники кишкової проникності, мікробної транслокації та вторинної органної дисфункції [57]; окремого уточнення потребує роль ІЛ-22ВР у людини з огляду на фазоспецифічну двоїстість і ризик пролонгованого ремоделювання/фіброзу за відсутності адекватного гальмування осі [49]. Ранні клінічні дослідження доцільно фокусувати на дорослих пацієнтах із прогнозованим середньотяжким або тяжким перебігом у межах 24–48 годин від дебюту, із короткими курсами агоністів ІЛ-22 та адаптивним титруванням дози з урахуванням індивідуальної «пастки» ІЛ-22ВР; ефективність слід оцінювати за поєднанням механістичних (pSTAT3, REG3A/НІР/РАР, маркери кишкової проникності) і клінічних кінцевих точок (стійка органна недостатність, інфікований некроз, тривалість перебування у ВІТ, 28-денна летальність) при посиленому безпековому моніторингу потенційної епітеліальної гіперпроліферації та онкогенних наслідків, що є здійсненним з урахуванням досвіду ранніх ІЛ-22-орієнтованих підходів при виразковому коліті та хворобах печінки [87, 88].

Обмеження

Перш ніж переходити до біомаркер-керованих клінічних випробувань і широкого впровадження осі ІЛ-22 у практику, необхідно врахувати низку суттєвих обмежень доказової бази. По-перше, сигналінг ІЛ-22 має виражену контекстно залежну двоїстість: за певних умов при легшому перебігу ГП ІЛ-22 може погіршувати результати, пригнічуючи апоптоз і зміщуючи загибель клітин у бік некрозу [70], а пролонгована або неконтрольована активність осі потенційно підтримує фіброзапальне ремоделювання й підвищує ризик неопластичних процесів; критичним ендогенним гальмом є ІЛ-22ВР, і тривале його зниження/інгібування пов'язане з епітеліальною гіперпроліферацією та ацинарно-дуктальною метаплазією, що потребує фазоспецифічної модуляції цього вузла [49]. По-друге, терапевтичне застосування рекомбінантного ІЛ-22 обмежується фармакологічними й практичними чинниками (нестабільність, швидка елімінація, позацільові ефекти), тоді як інноваційні платформи доставки,

включаючи наноносії та органоспрямовані короткодійні біологічні агенти, переважно перебувають на ранніх етапах і потребують ретельної доклінічної валідації [23, 90]. По-третє, клінічні дані у людей залишаються фрагментарними: хоча сироватковий ІЛ-22 асоціюють із поліорганною недостатністю та несприятливими наслідками при ГП, його прогностична цінність порівняно з усталеними шкалами ризику остаточно не визначена [15, 72]; показники динаміки (зокрема, Δ ІЛ-22) виглядають перспективними, але потребують підтвердження у великих багатоцентрових дослідженнях перед рутинним застосуванням [85]. Отже, попри трансляційний потенціал ІЛ-22 та амбівалентність осі, питання безпеки та дефіцит масштабних клінічних доказів нині обмежують можливість його стандартного використання при ГП.

Висновки

Інтерлейкін-22 є важливим цитокіном епітеліопротекції та імунорегуляції при ГП. Доклінічні дані відтворювано свідчать, що активація осі ІЛ-22 зменшує ушкодження АЦК, підтримує репарацію та цілісність кишкового бар'єра і, як наслідок, може обмежувати позапанкреатичну органну дисфункцію; ці ефекти пов'язані переважно з активацією STAT3- та АКТ/мTOR-залежних програм і індукцією епітеліопротекторних механізмів. Клінічні спостереження загалом узгоджуються з роллю ІЛ-22 у системній відповіді: підвищені рівні ІЛ-22 асоціюються з тяжчим перебігом ГП, шлунково-кишковою дисфункцією та поліорганною недостатністю, що підтримує його потенціал як компонента прогностичних моделей і терапевтичної мішені. Водночас дія ІЛ-22 є контекстно залежною та може бути амбівалентною; ризики пролонгованої активації осі, зокрема фіброзапального ремоделювання і потенційних неопластичних наслідків, підкреслюють значущість ІЛ-22ВР як ключового регулятора біодоступності цитокіну. Отже, ІЛ-22 є перспективним напрямом для біомаркерних і терапевтичних стратегій при ГП, однак його клінічне впровадження потребує трансляційних досліджень і ретельно спроектованих випробувань із визначенням безпечного терапевтичного вікна, оцінкою віддаленої безпеки та ідентифікацією підгруп пацієнтів із максимальною очікуваною користю.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори заявляють, що не отримували фінансової підтримки для проведення дослідження та/або публікації цієї статті.

Внесок авторів. Автори зробили рівнозначний внесок у цю роботу і поділяють перше авторство.

Список літератури

1. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):726-734. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6. PMID: 32891214.

2. Yu L, Xie F, Luo L, Lei Y, Huang X, Yang X, et al. Clinical characteristics and risk factors of organ failure and death in necrotizing pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2023 Jan 19;23(1):19. doi: 10.1186/s12876-023-02651-4. PMID: 36658497.
3. Li T, Qin C, Zhao B, Li Z, Zhao Y, Lin C, et al. Global and regional burden of pancreatitis: epidemiological trends, risk factors, and projections to 2050 from the global burden of disease study 2021. *BMC Gastroenterol.* 2024 Nov 8;24(1):398. doi: 10.1186/s12876-024-03481-8. PMID: 39511469.
4. Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis. *Visc Med.* 2019 Apr;35(2):73-81. doi: 10.1159/000499138. Epub 2019 Mar 13. PMID: 31192240.
5. Yuan S, Giovannucci EL, Larsson SC. Gallstone disease, diabetes, calcium, triglycerides, smoking and alcohol consumption and pancreatitis risk: Mendelian randomization study. *NPJ Genom Med.* 2021 Mar 29;6(1):27. doi: 10.1038/s41525-021-00189-6. PMID: 33782414.
6. Chen X, Zhong R, Hu B. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2025 Feb;24(1):76-83. doi: 10.1016/j.hbpd.2023.12.008. Epub 2023 Dec 30. PMID: 38212158.
7. Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021 Jan;9(1):69. doi: 10.21037/atm-20-4802. PMID: 33553362.
8. Coman LI, Balaban DV, Dumbravă BF, Păunescu H, Marin RC, Costescu M, et al. Targeting oxidative stress in acute pancreatitis: a critical review of antioxidant strategies. *Nutrients.* 2025 Jul 22;17(15):2390. doi: 10.3390/nu17152390. PMID: 40805976.
9. Sternby H, Hartman H, Thorlacius H, Regné S. The initial course of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ and TNF- α with regard to severity grade in acute pancreatitis. *Biomolecules.* 2021 Apr 17;11(4):591. doi: 10.3390/biom11040591. PMID: 33920566.
10. Rafaqat S, Patoulias D, Behnoush AH, Sharif S, Klisic A. Interleukins: pathophysiological role in acute pancreatitis. *Arch Med Sci.* 2024 Jan 31;20(1):138-156. doi: 10.5114/aoms/178183. PMID: 38414463.
11. Liu Q, Zhu X, Guo S. From pancreas to lungs: the role of immune cells in severe acute pancreatitis and acute lung injury. *Immun Inflamm Dis.* 2024 Jul;12(7):e1351. doi: 10.1002/iid3.1351. PMID: 39023414.
12. Manohar M, Jones EK, Rubin SJS, Subrahmanyam PB, Swaminathan G, Mikhail D, et al. Novel circulating and tissue monocytes as well as macrophages in pancreatitis and recovery. *Gastroenterology.* 2021 Dec;161(6):2014-2029.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.033. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34450180.
13. Xu Q, Fu X, Xiu Z, Yang H, Men X, Liu M, et al. Interleukin 22 alleviates arginine induced pancreatic acinar cell injury via the regulation of intracellular vesicle transport system: evidence from proteomic analysis. *Exp Ther Med.* 2023 Dec;26(6):578. doi: 10.3892/etm.2023.12277. Epub 2023 Oct 26. PMID: 38023358.
14. Dumoutier L, Van Roost E, Colau D, Renauld JC. Human interleukin-10-related T cell-derived inducible factor: molecular cloning and functional characterization as an hepatocyte-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Aug 29;97(18):10144-9. doi: 10.1073/pnas.170291697. PMID: 10954742.
15. Yang H, Cao R, Zhou F, Wang B, Xu Q, Li R, et al. The role of interleukin-22 in severe acute pancreatitis. *Mol Med.* 2024 May 15;30(1):60. doi: 10.1186/s10020-024-00826-7. PMID: 38750415.
16. Tsomidis I, Voumvouraki A, Kouroumalis E. The pathogenesis of pancreatitis and the role of autophagy. *Gastroenterol Insights.* 2024;15(2):303-341. doi: 10.3390/gastroent15020022.
17. Dong H, Zhu F, Jin S, Tian J. Interleukin-22 regulates gastric cancer cell proliferation through regulation of the JNK signaling pathway. *Exp Ther Med.* 2020 Jul;20(1):205-210. doi: 10.3892/etm.2020.8707. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32536992.
18. Fu X, Xiu Z, Xu Q, Yue R, Xu H. Interleukin-22 alleviates caerulein-induced acute pancreatitis by activating AKT/mTOR pathway. *Dig Dis Sci.* 2024 May;69(5):1691-1700. doi: 10.1007/s10620-024-08360-6. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38466463.
19. Bai J, Bai J, Yang M. Interleukin-22 attenuates acute pancreatitis-associated intestinal mucosa injury in mice via STAT3 activation. *Gut Liver.* 2021 Sep 15;15(5):771-781. doi: 10.5009/gnl20210. PMID: 33495423.
20. Qiao YY, Liu XQ, Xu CQ, Zhang Z, Xu HW. Interleukin-22 ameliorates acute severe pancreatitis-associated lung injury in mice. *World J Gastroenterol.* 2016 Jun 7;22(21):5023-32. doi: 10.3748/wjg.v22.i21.5023. PMID: 27275094.
21. Cineus R, Luo Y, Saliutina M, Manna S, Cancino CA, Velasco Blázquez L, et al.; TRR241 IBDome Consortium. The IL-22-oncostatin M axis promotes intestinal inflammation and tumorigenesis. *Nat Immunol.* 2025 Jun;26(6):837-853. doi: 10.1038/s41590-025-02149-z. Epub 2025 May 30. PMID: 40447860.
22. Zhao N, Liu C, Li N, Zhou S, Guo Y, Yang S, et al. Role of interleukin-22 in ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother.* 2023 Mar;159:114273. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114273. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36696801.
23. Sajiir H, Ramm GA, Macdonald GA, McGuckin MA, Prins JB, Hasnain SZ. Harnessing IL-22 for metabolic health: promise and pitfalls. *Trends Mol Med.* 2025 Jun;31(6):574-584. doi: 10.1016/j.molmed.2024.10.016. Epub 2024 Nov 21. PMID: 39578121.
24. Dean LS, Threatt AN, Jones K, Oyewole EO, Pauly M, Wahl M, et al. I don't know about you, but I'm feeling IL-22. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024 Dec;80:1-11. doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.11.001. Epub 2024 Nov 8. PMID: 39537498.
25. Saxton RA, Henneberg LT, Calafiore M, Su L, Jude KM, Hanash AM, et al. The tissue protective functions of interleukin-22 can be decoupled from pro-inflammatory actions through structure-based design. *Immunity.* 2021 Apr 13;54(4):660-672.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2021.03.008. PMID: 33852830.
26. Mihi B, Gong Q, Nolan LS, Gale SE, Goree M, Hu E, et al. Interleukin-22 signaling attenuates necrotizing enterocolitis by promoting epithelial cell regeneration. *Cell Rep Med.* 2021 Jun 15;2(6):100320. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100320. PMID: 34195684.
27. Li J, Wu Z, Wu Y, Hu X, Yang J, Zhu D, et al. IL-22, a vital cytokine in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2024;218(3):242-263. doi: 10.1093/cei/uxae035. PMID: 38651179.
28. Lindahl H, Olsson T. Interleukin-22 influences the Th1/Th17 axis. *Front Immunol.* 2021 Feb 22;12:618110. doi: 10.3389/fimmu.2021.618110. PMID: 33692792.
29. Jin M, Zhang H, Wu M, Wang Z, Chen X, Guo M, et al. Colonic interleukin-22 protects intestinal mucosal barrier and microbiota abundance in severe acute pancreatitis. *FASEB J.* 2022 Mar;36(3):e22174. doi: 10.1096/fj.202101371R. PMID: 35137988.
30. Mar JS, Ota N, Pokorzynski ND, Peng Y, Jauchico A, Sangaraju D, et al. IL-22 alters gut microbiota composition and function to increase aryl hydrocarbon receptor activity in mice and humans. *Microbiome.* 2023 Mar 9;11(1):47. doi: 10.1186/s40168-023-01486-1. PMID: 36894983.
31. Didriksen BJ, Eshleman EM, Alenghat T. Epithelial regulation of microbiota-immune cell dynamics. *Mucosal Immunol.* 2024

- Apr;17(2):303-313. doi: 10.1016/j.mucimm.2024.02.008. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38428738.
32. Yu Y, Qiao M, Liu J, Guo Y, Sun Y. The reciprocal regulation between autophagy and IL-22: implications for immunity and therapy. *Clin Exp Med.* 2025;25(1):187. doi: 10.1007/s10238-025-01695-y. PMID: 40465058.
33. Aggarwal S, Xie MH, Maruoka M, Foster J, Gurney AL. Acinar cells of the pancreas are a target of interleukin-22. *J Interferon Cytokine Res.* 2001 Dec;21(12):1047-53. doi: 10.1089/107999001317205178. PMID: 11798462.
34. Xuan X, Zhang L, Tian C, Wu T, Ye H, Cao J, et al. Interleukin-22 and connective tissue diseases: emerging role in pathogenesis and therapy. *Cell Biosci.* 2021 Jan 6;11(1):2. doi: 10.1186/s13578-020-00504-1. PMID: 33407883.
35. Zenewicz LA. IL-22 binding protein (IL-22BP) in the regulation of IL-22 biology. *Front Immunol.* 2021 Nov 16;12:766586. doi: 10.3389/fimmu.2021.766586. PMID: 34868019.
36. Seth P, Dubey S. IL-22 as a target for therapeutic intervention: current knowledge on its role in various diseases. *Cytokine.* 2023 Sep;169:156293. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156293. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37441942.
37. Arshad T, Mansur F, Palek R, Manzoor S, Liska V. A double edged sword role of interleukin-22 in wound healing and tissue regeneration. *Front Immunol.* 2020 Sep 17;11:2148. doi: 10.3389/fimmu.2020.02148. PMID: 33042126.
38. Fachi JL, Di Luccia B, Gilfillan S, Chang HW, Song C, Cheng J, et al. Deficiency of IL-22-binding protein enhances the ability of the gut microbiota to protect against enteric pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2024 May 7;121(19):e2321836121. doi: 10.1073/pnas.2321836121. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38687788.
39. Yan J, Yu J, Liu K, Liu Y, Mao C, Gao W. The pathogenic roles of IL-22 in colitis: its transcription regulation by musculin in T helper subsets and innate lymphoid cells. *Front Immunol.* 2021 Dec 21;12:758730. doi: 10.3389/fimmu.2021.758730. PMID: 34992594.
40. Shohan M, Dehghani R, Khodadadi A, Dehnavi S, Ahmadi R, Joudaki N, et al. Interleukin-22 and intestinal homeostasis: protective or destructive? *IUBMB Life.* 2020 Aug;72(8):1585-1602. doi: 10.1002/iub.2295. Epub 2020 May 4. PMID: 32365282.
41. Shin JH, Bozadjieva-Kramer N, Seeley RJ. Reg3γ: current understanding and future therapeutic opportunities in metabolic disease. *Exp Mol Med.* 2023 Aug;55(8):1672-1677. doi: 10.1038/s12276-023-01054-5. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37524871.
42. Luo M, Jin T, Fang Y, Chen F, Zhu L, Bai J, et al. Signaling pathways involved in acute pancreatitis. *J Inflamm Res.* 2025 Feb 17;18:2287-2303. doi: 10.2147/JIR.S485804. PMID: 40230438.
43. Chakraborty D, Coslo DM, Murray IA, Vijay A, Patterson AD, Perdew GH. Immune cell-intrinsic Ah receptor facilitates the expression of antimicrobial REG3G in the small intestine. *FASEB J.* 2024 Feb 29;38(4):e23471. doi: 10.1096/fj.202302319R. PMID: 38358358.
44. Ruan HX, Qin XN, Huang W, Lin L. IL-22 activates the PI3K-AKT pathway to promote colorectal cancer cell proliferation and metastasis. *Discov Oncol.* 2024 Jul 29;15(1):317. doi: 10.1007/s12672-024-01169-9. PMID: 39073546.
45. Ma Q, Luan J, Bai Y, Xu C, Liu F, Chen B, et al. Interleukin-22 in renal protection and its pathological role in kidney diseases. *Front Immunol.* 2022 Mar 31;13:851818. doi: 10.3389/fimmu.2022.851818. PMID: 35432360.
46. Mahapatro M, Erkert L, Becker C. Cytokine-mediated cross-talk between immune cells and epithelial cells in the gut. *Cells.* 2021 Jan 9;10(1):111. doi: 10.3390/cells10010111. PMID: 33435303.
47. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 6;18(23):12836. doi: 10.3390/ijerph182312836. PMID: 34886561.
48. Xing Z, Wu Y, Liu N. IL-22 alleviates the fibrosis of hepatic stellate cells via the inactivation of NLRP3 inflammasome signaling. *Exp Ther Med.* 2021 Oct;22(4):1088. doi: 10.3892/etm.2021.10522. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34447480.
49. Sun L, Spiteri AG, Griffith BD, Zhang Y, Di Magliano MP, Olivei AC, et al. IL-22BP modulates injury in acute pancreatitis but delays tissue recovery in chronic pancreatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2025;19(8):101520. doi: 10.1016/j.jcmgh.2025.101520. Epub 2025 Apr 22. PMID: 40274099.
50. Zai W, Chen W, Liu H, Ju D. Therapeutic opportunities of IL-22 in non-alcoholic fatty liver disease: from molecular mechanisms to clinical applications. *Biomedicines.* 2021 Dec 14;9(12):1912. doi: 10.3390/biomedicines9121912. PMID: 34944732.
51. Xu L, Cao P, Wang J, Zhang P, Hu S, Cheng C, et al. IL-22: a key inflammatory mediator as a biomarker and potential therapeutic target for lung cancer. *Heliyon.* 2024 Aug 10;10(17):e35901. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35901. PMID: 39263114.
52. Ding F, Liu G, Gao F, Zheng Z, Hong Y, Chen Y, et al. Adropin attenuates pancreatitis associated lung injury through PPARγ phosphorylation related macrophage polarization. *Int J Mol Med.* 2023 Oct;52(4):95. doi: 10.3892/ijmm.2023.5298. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37654184.
53. Huai JP, Sun XC, Chen MJ, Jin Y, Ye XH, Wu JS, et al. Melatonin attenuates acute pancreatitis-associated lung injury in rats by modulating interleukin 22. *World J Gastroenterol.* 2012 Sep 28;18(36):5122-8. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.5122. PMID: 23049224.
54. Kumar A, Patel VS, Harding JN, You D, Cormier SA. Exposure to combustion derived particulate matter exacerbates influenza infection in neonatal mice by inhibiting IL22 production. *Part Fibre Toxicol.* 2021 Dec 14;18(1):43. doi: 10.1186/s12989-021-00438-7. PMID: 34906172.
55. Alcorn JF. IL-22 plays a critical role in maintaining epithelial integrity during pulmonary infection. *Front Immunol.* 2020 Jun 9;11:1160. doi: 10.3389/fimmu.2020.01160. PMID: 32582219.
56. Zhou YD, Komnick MR, Sepulveda F, Liu G, Nieves-Ortiz E, Meador K, et al. Inducible, but not constitutive, pancreatic REG/Reg isoforms are regulated by intestinal microbiota and pancreatic diseases. *Mucosal Immunol.* 2025 Aug;18(4):918-936. doi: 10.1016/j.mucimm.2025.05.003. Epub 2025 May 19. PMID: 40398680.
57. Li F, Wang Z, Cao Y, Pei B, Luo X, Liu J, et al. Intestinal mucosal immune barrier: a powerful firewall against severe acute pancreatitis-associated acute lung injury via the gut-lung axis. *J Inflamm Res.* 2024 Apr 10;17:2173-2193. doi: 10.2147/JIR.S448819. PMID: 38617383.
58. Mo R, Lai R, Lu J, Zhuang Y, Zhou T, Jiang S, et al. Enhanced autophagy contributes to protective effects of IL-22 against acetaminophen-induced liver injury. *Theranostics.* 2018;8(15):4170-4180. doi: 10.7150/thno.25798. PMID: 30128045.
59. Shao L, Xiong X, Zhang Y, Miao H, Ren Y, Tang X, et al. IL-22 ameliorates LPS-induced acute liver injury by autophagy activation through ATF4-ATG7 signaling. *Cell Death Dis.* 2020 Nov 11;11(11):970. doi: 10.1038/s41419-020-03176-4. PMID: 33177520.
60. Jiang Z, Li W, Yu S, Wang X, Jiang H, Bai C, et al. IL-22 relieves hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial apoptosis based on the activation of STAT3. *Int J Biochem Cell Biol.* 2024 Jan;166:106503. doi: 10.1016/j.biocel.2023.106503. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38036287.

61. Bai Y, Wu H, Zhang J, Zhang S, Zhang Z, Wang H, et al. IL-22 protects against biliary ischemia-reperfusion injury after liver transplantation via activating STAT3 and reducing apoptosis and oxidative stress levels in vitro and in vivo. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 May 10;2022:9635075. doi: 10.1155/2022/9635075. PMID: 35592531.
62. Xiang X, Feng D, Hwang S, Ren T, Wang X, Trojnar E, et al. Interleukin-22 ameliorates acute-on-chronic liver failure by reprogramming impaired regeneration pathways in mice. *J Hepatol*. 2020 Apr;72(4):736-745. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.013. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31786256.
63. Arab JP, Sehwat TS, Simonetto DA, Verma VK, Feng D, Tang T, et al. An open-label, dose-escalation study to assess the safety and efficacy of IL-22 agonist F-652 in patients with alcohol-associated hepatitis. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):441-453. doi: 10.1002/hep.31046. Epub 2020 Apr 27. PMID: 31774566.
64. Chen J, Sun S, Li H, Cai X, Wan C. IL-22 signaling promotes sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma via STAT3/CD155 signaling axis. *Front Immunol*. 2024 Mar 25;15:1373321. doi: 10.3389/fimmu.2024.1373321. PMID: 38596684.
65. Chen W, Shen Y, Fan J, Zeng X, Zhang X, Luan J, et al. IL-22-mediated renal metabolic reprogramming via PFKFB3 to treat kidney injury. *Clin Transl Med*. 2021 Feb;11(2):e324. doi: 10.1002/ctm2.324. PMID: 33634980.
66. Shen Y, Jin X, Chen W, Gao C, Bian Q, Fan J, et al. Interleukin-22 ameliorated acetaminophen-induced kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammatory responses. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020 Jul;104(13):5889-5898. doi: 10.1007/s00253-020-10638-4. Epub 2020 May 1. PMID: 32356198.
67. Gu Y, Shen Y, Chen W, He H, Ma Y, Mei X, et al. Protective effects of interleukin-22 on oxalate-induced crystalline renal injury via alleviating mitochondrial damage and inflammatory response. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022 Apr;106(7):2637-2649. doi: 10.1007/s00253-022-11876-4. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35294590.
68. Taguchi K, Sugahara S, Elias BC, Pabla NS, Canaud G, Brooks CR. IL-22 is secreted by proximal tubule cells and regulates DNA damage response and cell death in acute kidney injury. *Kidney Int*. 2024 Jan;105(1):99-114. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.020. Epub 2023 Dec 4. PMID: 38054920.
69. Feng D, Park O, Radaeva S, Wang H, Yin S, Kong X, et al. Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. *Int J Biol Sci*. 2012;8(2):249-257. doi: 10.7150/ijbs.3967. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22253568.
70. Huan C, Kim D, Ou P, Alfonso A, Stanek A. Mechanisms of interleukin-22's beneficial effects in acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016 Feb 15;7(1):108-116. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.108. PMID: 26909233.
71. Glaubitiz J, Asgarbeik S, Lange R, Mazloun H, Elsheikh H, Weiss FU, et al. Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: strategies for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2023 Oct 10;14:1279539. doi: 10.3389/fimmu.2023.1279539. PMID: 37881430.
72. Vasseur P, Devaure I, Sellier J, Delwail A, Chagneau-Derode C, Charier F, et al. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2014 Nov-Dec;14(6):465-469. doi: 10.1016/j.pan.2014.08.005. Epub 2014 Sep 6. PMID: 25240697.
73. Protosaltis NJ, Liang W, Nudleman E, Ferrara N. Interleukin-22 promotes tumor angiogenesis. *Angiogenesis*. 2019;22(3):311-323. doi: 10.1007/s10456-018-9658-x.
74. Guendel F, Kofoed-Branzk M, Gronke K, Tizian C, Witkowski M, Cheng HW, et al. Group 3 innate lymphoid cells program a distinct subset of IL-22BP-producing dendritic cells demarcating solitary intestinal lymphoid tissues. *Immunity*. 2020 Nov 17;53(5):1015-1032.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2020.10.012. PMID: 33207209.
75. Stojanovic B, Jovanovic IP, Stojanovic MD, Jovanovic M, Vekic B, Milosevic B, et al. The emerging roles of the adaptive immune response in acute pancreatitis. *Cells*. 2023 May 29;12(11):1495. doi: 10.3390/cells12111495. PMID: 37296616.
76. Mititelu A, Grama A, Colceriu MC, Pop TL. Overview of the cellular and immune mechanisms involved in acute pancreatitis: in search of new prognosis biomarkers. *Expert Rev Mol Med*. 2025 Jan 6;27:e9. doi: 10.1017/erm.2024.40. PMID: 39757373.
77. Ding L, Yang Y, Li H, Wang H, Gao P. Circulating lymphocyte subsets induce secondary infection in acute pancreatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Mar 31;10:128. doi: 10.3389/fcimb.2020.00128. PMID: 32296650.
78. Xue J, Nguyen DT, Habtezion A. Aryl hydrocarbon receptor regulates pancreatic IL-22 production and protects mice from acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012 Dec;143(6):1670-1680. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.051. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23022954.
79. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):871-891. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.020. PMID: 30995504.
80. Soliman GA, Alamri MA, Abdel-Rahman RF, Elbaset MA, Ogaly HA, Abdel-Kader MS, et al. Tephrosia purpurea, with (-)-pseudosemiglabin as the major constituent, alleviates severe acute pancreatitis-mediated acute lung injury by modulating HMGB1 and IL-22. *Int J Mol Sci*. 2025 Mar 13;26(6):2572. doi: 10.3390/ijms26062572. PMID: 40141214.
81. Alabbas SY, Begun J, Florin TH, Oancea I. The role of IL-22 in the resolution of sterile and nonsterile inflammation. *Clin Transl Immunology*. 2018 Apr 18;7(4):e1017. doi: 10.1002/cti2.1017. PMID: 29713472.
82. Al-Hariri MT, Eldin TG, Hashim T, Chathoth S, Alswied A. Propolis modulates inflammatory mediators and improves histopathology in male rats with L-arginine-induced acute pancreatitis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2019 May;19(2):e103-e107. doi: 10.18295/squmj.2019.19.02.004. Epub 2019 Sep 8. PMID: 31538007.
83. Lin J, Wei Y, Gu X, Liu M, Wang M, Zhou R, et al. Nanotherapeutics-mediated restoration of pancreatic homeostasis and intestinal barrier for the treatment of severe acute pancreatitis. *J Control Release*. 2025 Jan 10;377:93-105. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.11.022. Epub 2024 Nov 17. PMID: 39542256.
84. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Jan;13(1):21-38. doi: 10.1038/nrd4176. PMID: 24378801.
85. Orbelian L, Trembach N, Durlleshter V. The role of inflammatory and hemostatic markers in the prediction of severe acute pancreatitis: an observational cohort study. *Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov*. 2024 Dec 17. doi: 10.2174/0127722708356543241209060544. Online ahead of print. PMID: 39694959.
86. Fu X, Xiu Z, Xu H. Interleukin-22 and acute pancreatitis: a review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 3;102(44):e35695. doi: 10.1097/MD.00000000000035695. PMID: 37933011.
87. Wagner F, Mansfield JC, Lekkerkerker AN, Wang Y, Keir M, Dash A, et al. Dose escalation randomised study of efmorodocokin alfa in healthy volunteers and patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2023 Aug;72(8):1451-1461. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328387. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36732049.

88. Danese S, Rothenberg ME, Lim JJ, Ding HT, McBride JM, Chen Y, et al. A randomized phase II study of efmarodocokin alfa, an interleukin-22 agonist, versus vedolizumab in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025 Jul;23(8):1387-1397. doi: 10.1016/j.cgh.2024.11.013. Epub 2024 Dec 16. PMID: 39694207.

89. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a ran-

domized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 May;78(5):872-881.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29353025.

90. Ma J, Li X, Wang C. The application of nanomaterials in the treatment of pancreatic-related diseases. *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 7;25(23):13158. doi: 10.3390/ijms252313158. PMID: 39684868.

Отримано/Received 11.12.2025

Рецензовано/Revised 23.01.2026

Прийнято до друку/Accepted 30.01.2026 ■

Information about authors

Serge Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Surgical Center, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>
S. Chuklin, surgeon, Surgical Center, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8979-721X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The authors declare that they received no financial support for the research and/or publication of this article.

Authors' contribution. The authors made equivalent contributions to this work and share first authorship.

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin
Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

IL-22 in acute pancreatitis: when cytoprotection becomes a risk

Abstract. Background. Acute pancreatitis (AP) is a severe inflammatory disorder characterized by premature activation of digestive enzymes, acinar cell injury, and systemic complications. Interleukin-22 (IL-22), a cytokine of the IL-10 family, has emerged as a key mediator linking immune regulation with epithelial protection. Experimental data suggest that IL-22 exerts both protective and pathogenic effects depending on disease stage and immune context. **Materials and methods.** This review synthesizes findings from experimental and clinical studies on IL-22 in AP. Literature from murine models, *in vitro* studies, and patient cohorts was analyzed with a focus on signaling mechanisms, tissue-protective versus pathogenic roles, and translational potential as a therapeutic target and biomarker. **Results.** IL-22 protects acinar cells via STAT3 and AKT/mTOR signaling, inhibits excessive autophagy, and induces anti-apoptotic proteins (Bcl-2, Bcl-xL). It enhances intestinal barrier function through Reg3 β / γ induction, mitigates lung injury by restraining neutrophilic inflammation, and shows potential hepatoprotective and renoprotective effects. Elevated serum IL-22

levels in patients with severe AP correlate with gastrointestinal failure and systemic complications, suggesting its potential prognostic value as a biomarker. However, IL-22 displays functional duality: in mild AP, it may worsen necrosis, while chronic activation of IL-22-dependent signaling cascades has been associated with fibrosis and tumorigenesis. Negative regulation through IL-22 binding protein is critical component in maintaining homeostasis. Preclinical nanotherapeutic approaches have improved IL-22 delivery and stability. **Conclusions.** IL-22 represents both a promising therapeutic target and a potential biomarker in AP. Recombinant IL-22 and advanced delivery platforms could reduce complications in severe disease, while IL-22 measurement may refine prognostic stratification. Nevertheless, challenges remain regarding safety, therapeutic windows, and long-term risks. Large-scale clinical studies are needed to establish IL-22 as a cornerstone of precision medicine in AP.

Keywords: acute pancreatitis; interleukin-22; cytokines; signal transduction; biomarkers

Ефективність смартфон-асистованої програми зі зниження ваги у жінок: ретроспективне дослідження

Резюме. Актуальність. Цифрові втручання все частіше розглядають як ефективну стратегію зниження ваги в умовах епідемії ожиріння XXI століття. Водночас існує брак локальних даних щодо їх ефективності серед жінок в Україні. **Мета роботи:** оцінити ефективність тримісячної смартфон-асистованої програми зі зміни способу життя The Body School щодо зменшення маси тіла та поліпшення антропометричних показників у жінок із надмірною вагою та ожирінням. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз даних 101 жінки, які повністю пройшли програму у 2023–2024 роках. Програма поєднувала нутриціологічний супровід через мобільний застосунок, освітні модулі, психологічну підтримку та рекомендації з фізичної активності. Первинними результатами були зміни у масі тіла, індексі маси тіла (ІМТ) та співвідношення окружності талії та стегон (СТС), що фіксувалися учасницями самостійно у додатку програми. Для статистичної оцінки застосовано тест Вілкоксона ($p < 0,001$). **Результати.** Програма сприяла статистично значущому зниженню всіх основних антропометричних показників: медіанна втрата маси тіла становила 4 кг (–5 %), ІМТ знизився на 1,83 кг/м², СТС — на 0,016. Отримані результати є клінічно значущими, оскільки втрата 5 % маси тіла пов'язана зі зниженням ризику метаболічних порушень. Порівняно з іншими комерційними mHealth-програмами The Body School продемонструвала не меншу або навіть вищу ефективність. Високу ефективність можна пояснити мультикомпонентністю інтервенції та персоналізованим підходом. Обмеження дослідження: ретроспективний дизайн та відсутність контрольної групи. Подальші проспективні дослідження дозволять краще оцінити довготривалий вплив програми. **Висновки.** Смартфон-асистована програма The Body School є ефективним інструментом у зниженні маси тіла та поліпшенні антропометричних показників у жінок із надмірною вагою та ожирінням. Її результати мають як статистичну, так і клінічну значущість, що вказує на потенціал до впровадження в ширшу клінічну практику.

Ключові слова: ожиріння; надмірна маса тіла; модифікація способу життя; цифрова медицина; mHealth

Вступ

Надмірна вага — це стан надмірного накопичення жиру в організмі, що при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ) вище за 30 кг/м² кваліфікується як ожиріння. За даними ВООЗ, у 2022 році 43 % дорослих віком 18 років і старше мали надлишкову вагу, а 16 % жили з ожирінням [1]. За останні 50 років рівень ожиріння в усьому світі зріс утричі, створивши кризу громадського здоров'я настільки поширену та руйнівну, що її іноді називають епідемією XXI століття [2]. Незважаючи на те, що від ожиріння страждають обидві статі, серед жі-

нок поширеність ожиріння є вищою і в 2025 році, за оцінками, сягала 21 % [3]. Жінки також демонструють підвищений ризик серцево-судинних захворювань, особливо при надмірній вазі, ожирінні та інсуліно-резистентності [4].

Ожиріння та надмірна вага мають двосторонній зв'язок із соціально-економічним статусом. Це ілюструється тим фактом, що соціально-економічне неблагополуччя збільшує ризик набору ваги, а це, у свою чергу, негативно впливає на різні сфери життя і замикає порочне коло, поглиблюючи психосоціальні пробле-

ми [5]. Існує низка бар'єрів, які перешкоджають зниженню ваги у жінок. Серед них чинники, пов'язані зі способом життя, харчовими звичками, соціальним походженням, культурними стереотипами, стигматизацією, поведінковими особливостями та обмеженим доступом до якісної медичної допомоги [6].

У цьому контексті сучасні технології, зокрема цифрове (digital health, eHealth) та мобільне здоров'я (mobile health, mHealth), відкривають нові можливості для мільйонів людей у всьому світі — вони сприяють отриманню персоналізованої підтримки й досягненню сталих результатів у нормалізації маси тіла [7]. Систематичний огляд 26 інших системних оглядів, що охоплюють 338 досліджень (2018–2023), показав, що eHealth-втручання для зниження ваги у дорослих з надмірною вагою або ожирінням є ефективнішими за контрольні втручання або їх відсутність і порівнюваними з очними підходами. Середній ефект залишається помірним: від $-0,12$ кг (95% ДІ: від $-0,64$ до $0,41$ кг) проти очної терапії — до $-4,32$ кг (95% ДІ: від $-5,08$ до $-3,57$ кг) порівняно з відсутністю лікування. Ці дані свідчать про потенціал eHealth як доступного інструменту для лікування ожиріння [8].

Попри зростаючу кількість досліджень у галузі цифрових інтервенцій, зокрема програм для смартфонів, проблема надмірної ваги серед жінок в Україні залишається малодослідженою. Особливо бракує локальних даних про ефективність mHealth-програм у реальних умовах та їх вплив на антропометричні показники. Ця прогалина суттєво обмежує впровадження таких підходів у клінічну практику.

Метою цього дослідження було оцінити ефективність програми The Body School — тримісячної смартфон-асистованої інтервенції зі зміни способу життя, яка поєднує нутриціологічне консультування, освітні модулі з питань здоров'я, кулінарний супровід та психологічну підтримку, у поліпшенні антропометричних показників у жінок із надмірною вагою та ожирінням.

Матеріали та методи

Дослідження виконано у форматі ретроспективного аналізу даних учасниць програми The Body School. До вибірки було включено 101 жінку, які повністю пройшли тримісячну програму в період з вересня 2023 по липень 2024 року. Середній вік учасниць становив $(37,0 \pm 9,3)$ року. Критеріями включення були: вік ≥ 18 років, початковий ІМТ понад 25 кг/м² (відповідно до класифікації надмірної ваги або ожиріння), а також повне проходження всієї програми без дострокового припинення.

Програма The Body School являє собою смартфон-асистовану комплексну інтервенцію зі зміни способу життя, яка включає: індивідуальне консультування нутриціолога через мобільний додаток (з можливістю ведення харчових щоденників і розміщенням фотографій їжі у додатку), онлайн-програму тренувань, освітні лекції від лікарів та спеціалістів сервісу, психологічні практики, а також навчальні модулі з вибору та приготування здорової їжі.

Учасниці самостійно фіксували у додатку антропометричні показники: масу тіла, зріст, обвід талії та стегон. На основі цих даних було розраховано ІМТ та співвідношення окружності талії та стегон (СТС) на початку та наприкінці програми. Дані були анонімізовані та зведені в електронну таблицю для подальшої обробки. Усі учасниці надали інформовану згоду на використання своїх даних у знеособленому вигляді для наукових цілей.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми JASP (версія 0.19.3). Дані були проаналізовані з використанням методів описової статистики. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро — Вілка, який засвідчив статистично значуще відхилення від нормального розподілу для всіх змінних ($p < 0,001$), тому для аналізу відмінностей використовувався парний непараметричний тест Вілкоксона.

Результати

Згідно з результатами дослідження, після проходження тримісячної смартфон-асистованої програми The Body School було досягнуто статистично значущого зменшення всіх антропометричних показників. Аналіз проводився за допомогою тесту Вілкоксона, оскільки усі показники мали відхилення від нормального розподілу ($p < 0,001$ за тестом Шапіро — Вілка). Усі зміни були статистично значущими ($p < 0,001$), що свідчить про позитивний вплив програми The Body School на зменшення маси тіла та пов'язаних із нею параметрів у жінок з надмірною вагою. Після проходження програми зафіксовано статистично значуще зниження медіани маси тіла на $4,0$ кг, ІМТ — на $1,83$ кг/м² та СТС — на $0,016$ (усі показники: $p < 0,001$). Значення досліджуваних показників та їх зміна після програми відображені у табл. 1 та на графіках нижче (рис. 1).

Обговорення

Дослідження показують, що цифрові втручання при надмірній вазі та ожирінні дозволяють досягнути результату завдяки широкому впровадженню мобільних технологій та економії ресурсів [7]. Зокрема, циф-

Таблиця 1 — Динаміка медіанних показників маси тіла, ІМТ та СТС до і після втручання

Показник	До програми (медіана, IQR)	Після програми (медіана, IQR)	Δ (різниця)	p-значення
Маса тіла, кг	80,0 (73,9–90,0)	76,0 (70,0–83,0)	–4,0	< 0,001
ІМТ, кг/м ²	28,73 (26,35–32,03)	26,90 (24,78–29,57)	–1,83	< 0,001
СТС	0,782 (0,739–0,815)	0,766 (0,732–0,802)	–0,016	< 0,001

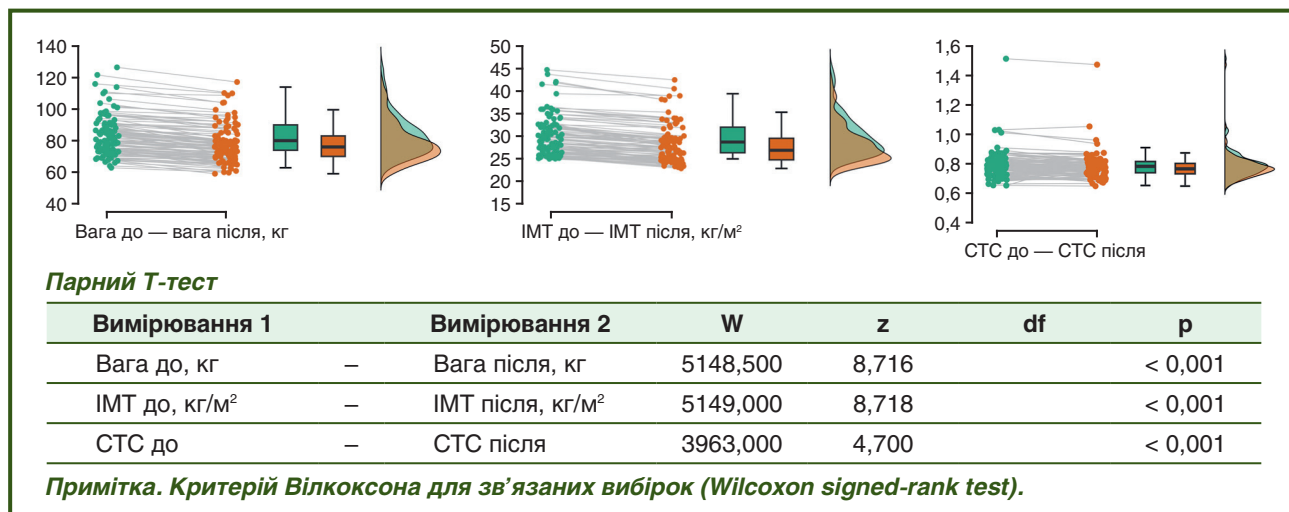


Рисунок 1 — Графіки динаміки медіанних показників маси тіла, ІМТ та СТС до і після втручання

рові втручання економлять час, який витрачається на відвідини клініки, і не потребують пропуску роботи. Цифрові втручання, зокрема телемедицина та мобільне здоров'я, створюють умови для більш відкритої взаємодії пацієнтів, оскільки не потребують фізичного відвідування медичного закладу. Це знижує рівень тривожності, пов'язаної зі стигматизацією осіб із надмірною вагою або ожирінням, і може позитивно впливати на прихильність до лікування [7, 9].

Згідно з даними системного огляду 70 досліджень, навіть невелика втрата ваги (< 5 %) призводить до поліпшення хоча б одного показника здоров'я у 87 % пацієнтів, як-от серцево-судинні, метаболічні, антропометричні показники, якість життя, запальні біомаркери, ниркові та печінкові маркери, а також показники легеневої, овуляторної функції та деякі психосоціальні, поведінкові наслідки [10]. Тим не менш більшість міжнародних професійних рекомендацій зі зниження ваги тяжіють до рівня у більше ніж 5 % як такого, що є клінічно значущим [11, 12]. У нашому дослідженні медіана втрати ваги була 4 кг, що становить якраз 5 % у перерахунку на відсотки (медіана ваги учасниць дослідження до втручання становила 80 кг (73–90)).

Показник у 5 % зниження ваги має важливе прогностичне значення для поліпшення стану здоров'я у пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням. Дані багатьох досліджень підтверджують, що втрата 5 % і більше від початкової маси тіла дозволяє зменшити ризики розвитку метаболічних захворювань, зокрема цукрового діабету 2 типу. Згідно з даними програми профілактики діабету (Diabetes Prevention Program), зниження маси тіла на 5,5 % асоціювалося зі зменшенням ризику розвитку діабету на 58 % [13]. Модель аналізу даних Hamman та співавторів показала, що втрата кожного кілограма маси тіла асоціюється зі зменшенням ризику розвитку діабету на 16 %, а втрата 5 % ваги зменшує ризик приблизно на 50 % [13, 14]. Подібні позитивні наслідки для серцево-судинної системи було продемонстровано в дослідженні Look AHEAD, а саме поліпшення глікемічного профілю, ліпідного спектра та артеріального тиску при зниженні ваги на ≥ 5 % [15].

Таким чином, ефективність смартфон-асистованої програми The Body School має не лише статистичну, але й клінічну значущість для людей із надмірною вагою та ожирінням.

Згідно з даними систематичного огляду та метааналізу, опублікованого в 2022 році, середня втрата маси тіла у програмах з використанням мобільних додатків становить від 1,99 до 2,8 кг за 3–6 місяців, а втручання з поєднанням використання мобільного додатку, супроводу та поведінкових втручань — від 2,09 до 3,77 кг за 3 і 6 місяців відповідно [16]. Порівняно з іншими комерційними цифровими програмами для зниження ваги The Body School демонструє не меншу, а в окремих випадках — вищу ефективність. Зокрема, це стосується лідерів ринку комерційних програм, як-от Weight Watchers, Atkins, Nutrisystem, відповідно до даних метааналізу Gudzone et al. [17]. Така порівняльна перевага, ймовірно, пов'язана з мультикомпонентною структурою програми The Body School, яка поєднує персоналізовану нутриціологічну підтримку, освітні модулі, психологічні інструменти та фізичну активність. Додатковим фактором, який може пояснити ефективність програми, є нутриціологічний супровід, що здійснюється реальною людиною через додаток, а не автоматизованою цифровою програмою. Це підтверджує висновок авторів систематичного огляду 26 інших системних оглядів, що втручання, які передбачають контакт з людиною, працюють краще, ніж повністю автоматизовані сервіси [8]. Це підкреслює потенціал подібних програм як ефективного інструменту для комплексного втручання з метою зменшення ваги та поліпшення способу життя у жінок із надмірною масою тіла та ожирінням.

Отримані результати узгоджуються з даними систематичних оглядів щодо ефективності eHealth-втручань, водночас вони є першими подібними локальними даними в українській популяції. Це підкреслює значущість подальшого вивчення та потенціал масштабування подібних програм у межах системи охорони здоров'я.

Обмеження дослідження. Це дослідження має кілька важливих обмежень, які слід враховувати при інтерпретації отриманих результатів. По-перше, дослідження

є ретроспективним за дизайном і базується на аналізі даних клієнток з надмірною вагою та ожирінням, які проходили програму The Body School у 2023–2024 роках. Це створює потенційні ризики систематичної похибки у вибірці та обмежує можливість контролю за впливом зовнішніх чинників.

По-друге, дослідження не включало контрольну групу, що ускладнює оцінку ефективності втручання порівняно з альтернативними підходами або природним перебігом змін маси тіла без втручання. У майбутніх дослідженнях доцільно застосовувати проспективний дизайн з контрольованим рандомізованим компонентом, що дозволить більш об'єктивно оцінити ефективність програми.

Крім того, хоча результати свідчать про позитивні зміни в антропометричних показниках, дослідження не включало аналіз довгострокового збереження ефекту або впливу на інші клінічно значущі параметри (наприклад, метаболічні показники). Подальші дослідження з тривалішим періодом спостереження дозволять оцінити стабільність досягнутих результатів.

Висновки

Смартфон-асистована програма The Body School демонструє високу ефективність у зниженні маси тіла та поліпшенні антропометричних показників у жінок із надмірною вагою та ожирінням. Ретроспективний аналіз даних 101 учасниці показав статистично значуще зменшення маси тіла, індексу маси тіла та співвідношення окружності талії та стегон після проходження тримісячної програми. Медіана втрати ваги становила 4 кг, що еквівалентно приблизно 5 % від початкової маси тіла — клінічно значущий рівень, пов'язаний із зниженням ризику розвитку метаболічних порушень, зокрема цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань.

Порівняно з іншими комерційними програмами для зниження ваги The Body School демонструє принаймні порівнянну або навіть вищу ефективність, що може бути зумовлено мультикомпонентним підходом, персоналізованим супроводом та гнучким форматом цифрової взаємодії. Ці результати свідчать про перспективність подібних eHealth-рішень для ширшого впровадження в клінічну практику, особливо в умовах обмеженого доступу до традиційної медичної допомоги.

Подальші дослідження з використанням контрольованих дизайнів та тривалішим періодом спостереження необхідні для оцінки довгострокової ефективності та стійкості досягнутих результатів.

Конфлікт інтересів. Автор Станіслав Кравчук є лектором у програмі The Body School, що є предметом дослідження. Це слід враховувати при інтерпретації результатів. Інший автор не має конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Фінансова підтримка для проведення дослідження не надавалась.

Внесок авторів. Кравчук С.Л., Бичков М.А. — концепція та дизайн дослідження, збір та впорядкування даних, статистична обробка та інтерпретація, редактування та оформлення рукопису.

Список літератури

1. World Health Organization. *Obesity and overweight* [Internet]. Geneva: WHO; 2024 Jun 9 [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Rains M. *The origins of the obesity epidemic may be further back than we thought*. *Science*. 2023 Sep 13. doi: 10.1126/science.adk8406.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants*. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377–1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X. Erratum in: *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):1998. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30472-X. PMID: 27115820; PMCID: PMC7615134.
4. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. *Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes*. *Lancet*. 2014 Jun 7;383(9933):1973–80. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24613026.
5. Ball K, Crawford D. *Socioeconomic status and weight change in adults: a review*. *Soc Sci Med*. 2005 May;60(9):1987–2010. doi: 10.1016/j.socscimed.2004.08.056. Epub 2004 Nov 11. PMID: 15743649.
6. Washington TB, Johnson VR, Kendrick K, Ibrahim AA, Tu L, Sun K, Stanford FC. *Disparities in Access and Quality of Obesity Care*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2023 Jun;52(2):429–441. doi: 10.1016/j.gtc.2023.02.003. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37197884; PMCID: PMC10198472.
7. Hinchliffe N, Capehorn MS, Bewick M, Feenie J. *The Potential Role of Digital Health in Obesity Care*. *Adv Ther*. 2022 Oct;39(10):4397–4412. doi: 10.1007/s12325-022-02265-4. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35925469; PMCID: PMC9362065.
8. Kupila SKE, Joki A, Suojanen LU, Pietiläinen KH. *The Effectiveness of eHealth Interventions for Weight Loss and Weight Loss Maintenance in Adults with Overweight or Obesity: A Systematic Review of Systematic Reviews*. *Curr Obes Rep*. 2023 Sep;12(3):371–394. doi: 10.1007/s13679-023-00515-2. Epub 2023 Jun 24. Erratum in: *Curr Obes Rep*. 2023 Dec;12(4):544–545. doi: 10.1007/s13679-023-00530-3. PMID: 37354334; PMCID: PMC10482795.
9. Kahan S, Look M, Fitch A. *The benefit of telemedicine in obesity care*. *Obesity (Silver Spring)*. 2022 Mar;30(3):577–586. doi: 10.1002/oby.23382. PMID: 35195367.
10. Dhar D, Packer J, Michalopoulou S, Cruz J, Stansfield C, Viner RM, et al. *Assessing the evidence for health benefits of low-level weight loss: a systematic review*. *Int J Obes (Lond)*. 2025 Feb;49(2):254–268. doi: 10.1038/s41366-024-01664-7. Epub 2024 Nov 1. PMID: 39487296; PMCID: PMC11805710.
11. Cornier MA. *A review of current guidelines for the treatment of obesity*. *Am J Manag Care*. 2022 Dec;28(15 Suppl):S288–S296. doi: 10.37765/ajmc.2022.89292. PMID: 36525676.
12. Williamson DA, Bray GA, Ryan GA. *Is 5 % weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? Obesity (Silver Spring)*. 2015 Dec;23(12):2319–20. doi: 10.1002/oby.21358. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26523739.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512. PMID: 11832527; PMCID: PMC1370926.

14. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Oct;29(10):1153-67. doi: 10.1038/sj.ijo.0802982. PMID: 15997250.

15. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Sep;29(9):2102-7. doi: 10.2337/dc06-0560. PMID: 16936160; PMCID: PMC1762038.

16. Antoun J, Itani H, Alarab N, Elsehrawy A. The Effectiveness of Combining Nonmobile Interventions with the Use of Smartphone Apps with Various Features for Weight Loss: Systematic Review and

Meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022 Apr 8;10(4):e35479. doi: 10.2196/35479. PMID: 35394443; PMCID: PMC9034427.

17. Gudzone KA, Doshi RS, Mehta AK, Chaudhry ZW, Jacobs DK, Vakil RM, et al. Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2015 Apr 7;162(7):501-12. doi: 10.7326/M14-2238. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2015 May 19;162(10):739-40. doi: 10.7326/L15-5097. PMID: 25844997; PMCID: PMC4446719.

Отримано/Received 16.11.2025

Рецензовано/Revised 09.01.2026

Прийнято до друку/Accepted 18.01.2026 ■

Information about authors

Stanislav L. Kravchuk, Gastroenterologist, Assistant at the Department of Therapy 1, Medical Diagnostics, Hematology and Transfusion Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kravchuck.stanislav@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-8091-5981>

Mykola Bychkov, MD, DSc, Professor, Department of Therapy 1, Medical Diagnostics, Hematology and Transfusion Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mbychkov21@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6620-1751>

Conflict of interest. Author Stanislav Kravchuk is a lecturer in The Body School program, which is the subject of this study. This should be considered when interpreting the results. The other author declares no conflict of interest.

Information about funding. No financial support was received for the conduct of this study.

Authors' contribution. Kravchuk S.L., Bychkov M.A. — study concept and design, data collection and organization, statistical analysis and interpretation, manuscript editing and preparation.

S.L. Kravchuk, M.A. Bychkov

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Effectiveness of a smartphone-assisted weight loss program in women: a retrospective study

Abstract. Background. Digital interventions are increasingly viewed as effective strategies for weight reduction amid the obesity epidemic of the 21st century. However, data on their effectiveness among women in Ukraine remain limited. The purpose of the study was to assess the effectiveness of a 3-month smartphone-assisted lifestyle modification program The Body School in reducing body weight and improving anthropometric parameters among overweight and obese women. **Materials and methods.** A retrospective analysis was conducted using data from 101 women who completed the program in 2023–2024. The program combined nutrition support through a mobile app, educational modules, psychological support, and physical activity recommendations. The primary outcomes were changes in body weight, body mass index, and waist-to-hip ratio, self-recorded by participants in the app. The Wilcoxon signed-rank test was used for statistical analysis ($p < 0.001$). **Results.** The program resulted in a statistically significant reduction in all primary

anthropometric indicators: median weight loss was 4.0 kg (–5 %), body mass index decreased by 1.83 kg/m², and waist-to-hip ratio by 0.016. These outcomes are clinically meaningful, as a 5 % weight reduction is associated with lower risk of metabolic disorders. Compared to other commercial mHealth programs, The Body School demonstrated equal or greater effectiveness, likely due to its multi-component structure and personalized approach. Study limitations include its retrospective design and lack of a control group. Future prospective studies are warranted to assess the program's long-term impact. **Conclusions.** The smartphone-assisted The Body School program is an effective tool for reducing body weight and improving anthropometric parameters in overweight and obese women. Its statistically and clinically significant results support the program's potential for broader clinical implementation.

Keywords: obesity; overweight; lifestyle modification; digital health; mHealth

UDC 616-008.9-053.5:613.25:575.113.3:612.015.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.1.2026.716>

A.E. Abaturov, A.O. Nikulina, D.L. Shulzhenko

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital 6" of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine

Association of the variant rs17492553 *TAS1R1* gene with taste preferences in childhood obesity

Abstract. Background. Genetic variations in taste receptor genes, including taste 1 receptor member 1 (*TAS1R1*) involved in umami perception, may alter taste sensitivity and contribute to unfavorable dietary patterns. The purpose was to evaluate taste preferences in children with different genotypes of the single nucleotide variant rs17492553 in *TAS1R1* and explore potential associations with obesity. **Materials and methods.** This case-control study included 450 children aged 6–18 years: 350 with obesity (main group) and 100 with normal body weight (controls). Taste preferences were assessed using an adapted Food and Beverage Preference Questionnaire and food diaries. Genotyping of rs17492553 in *TAS1R1* was performed via next-generation sequencing in the obesity group at CeGaT GmbH (Tübingen, Germany). **Results.** Among children with obesity, those homozygous for the CC genotype showed stronger preferences for umami (85 vs 31 %; $p < 0.00001$) and salty tastes (90 vs 69 %; $p = 0.02$) compared to CT heterozygotes. CC carriers had higher preference scores for nachos/pizza ($p < 0.05$) and positive correlations with consumption of steak, broth, and cream. For sweet tastes, CC carriers preferred chocolate, whereas CT carriers favored sugar-sweetened carbonated drinks ($p < 0.05$). No genotype-dependent differences were observed for sour or bitter tastes overall, though CC genotype correlated with higher consumption of certain bitter foods. **Conclusions.** The rs17492553 variant in *TAS1R1* appears to modulate taste preferences in children with obesity. The CC genotype may be associated with heightened preferences for umami- and salty-tasting foods, while the CT genotype is linked to increased consumption of sugar-sweetened beverages. These differences could contribute to adverse dietary patterns.

Keywords: children; obesity; single nucleotide variants; taste 1 receptor member 1; taste preferences

Introduction

The obesity epidemic is a global problem in both developed and developing countries, especially in children. According to experts from the World Health Organization (WHO), more than 0.39 billion children and adolescents were diagnosed with overweight in 2022. It is known that obesity is associated with the development of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia, metabolically associated steatotic liver disease, polycystic ovary syndrome, sleep disorders, depression. One of the many factors that contribute to the excessive development of adipose tissue is unhealthy eating habits and food preferences that change eating behavior [1–4].

The level of sensitivity of taste perception is a key factor in shaping individual diet, eating behavior, and participating in the regulation of appetite [5, 6]. Taste preferences deter-

mine the individual nature of food choices, and changes in the ratio of foods in the dietary spectrum significantly affect the overall metabolism of the body [7]. Preferential choice of consumption of high-calorie foods reliably contributes to the development of overweight and obesity. In particular, it has been demonstrated that a decrease in the level of perception of sweet taste is accompanied by an increase in the consumption of high-calorie foods, associated with the development of obesity and insulin resistance [6, 8]. The choice of food products, determined by taste preference, is predetermined by the peculiarities of the functioning of genes encoding certain taste receptors. The perception of taste is determined by the functioning of taste receptors, the proteins of which are encoded by various genes. In particular, the receptors of sweet taste are encoded by the genes *TAS1R2*, *TAS1R3* and *GNAT3*; the taste of umami — by the

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Нікуліна Анна Олександрівна, доктор медичних наук, доцент, кафедра педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; тел.: +380 (99) 978-16-59

For correspondence: Anna O. Nikulina, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59

Full list of authors information is available at the end of the article.

genes *TAS1R1*, *TAS1R3*, *GNAT3*; bitter taste — by the genes *TAS2R1*, *TAS2R3*, *TAS2R38* [9, 10]. Single nucleotide variants (SNVs) of taste receptor genes cause deviations in taste sensitivity patterns and, as a consequence, contribute to the differentiation of eating behavior [7].

Umami taste is a “pleasant savory, meaty, or brothy” taste [11] caused by the presence of free glutamate, adenosine monophosphate, and guanosine monophosphate. It is known that consumption of foods with umami flavor increases the risk of obesity [12]. We have found that the development of metabolically unhealthy obesity (MUO) is associated with the genotype of CT SNV rs17492553 *TAS1R1* gene (unpublished data) [13]. Probably, the change in the level of perception of umami taste, which is associated with variants of the *TAS1R1* gene, can contribute to the deviation of taste preferences that contribute to the development of MUO.

The purpose was to evaluate taste preferences in children with different genotypes of the single nucleotide variant rs17492553 *TAS1R1* and explore potential associations with obesity.

Materials and methods

Ethical approval. The study was carried out in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki 2013 and approved by the Human Research Ethics Committee of Dnipro State Medical University (minutes of meeting No. 4 of September 3, 2020). Time of data collection: January 2021 — August 2025.

Informed consent. The parents of all participants provided informed consent.

Study design: case-control genetic association study with cross-sectional elements. The study adhered to the STREGA reporting guidelines [14].

Ethnicity: all children were of Caucasian descent.

Inclusion criteria. Children with polygenic obesity (body mass index (BMI) \geq 97th percentiles \pm 2 SD) 6–18 years old according to the national medical standard “Childhood Obesity” (2022) and WHO recommendations from June 9, 2024 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>). Children with monogenic and/or syndromic obesity, pregnancy, acute infections, food allergies or olfactory disorders, and taking medications that affect taste perception were excluded [15].

Setting. The study involved 450 children aged 6–18 years. The main group (n = 350) consisted of obese children who were examined in the pediatric endocrinology department of the City Clinical Hospital 6 of the Dnipro City Council. The control group (n = 100) consisted of children with a normal body weight.

Clinical research methods included anthropometric (waist circumference (WC); height; weight; BMI, which was calculated according to the formula: $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$ with subsequent analysis of the obtained indicator using the appropriate calculator) [16].

Additional comparison subgroups were formed on the basis of genotyping of the SNV rs17492553 *TAS1R1* gene in children with obesity: the first subgroup — homozygotes for the CC allele and the second subgroup — CT heterozygotes (TT homozygotes had a low frequency of occurrence).

To analyze the genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene identified in obese children, the following were used as a control group: RefSeq sequences (NCBI, USA); comparison data with international genomic databases Global Biobank (allele frequency, variant prevalence, clinical associations) [17, 18].

Molecular genetic research

Next-generation sequencing (NGS) was performed in a random sample of 52 obese children in a certified laboratory CeGat (Tübingen, Germany) using Illumina Inc. according to the manufacturer’s protocol and in compliance with relevant quality standards. The amount of double stranded DNA was measured using a PicoGreen (Invitrogen Corporation). Allele detection and genotyping were performed in the GenomeStudio genotyping module (Illumina, Inc.). SNVs that were not displayed on autosomal chromosomes were filtered out from the original complete set. SNVs with a minor allele frequency < 0.01 or deviations from the expected Hardy-Weinberg equilibrium ($P < 1.0 \times 10^{-5}$) were removed. Thus, only SNVs that had passed qualitative filtering were left for further analysis.

Bioinformatic analysis — demultiplexing of the sequencing reads was performed with Illumina bcl2fastq (version 2.20). Adapters were trimmed with Skewer, version 0.2.2. DNA-Seq: Trimmed raw reads were aligned to the human reference genome (hg19-cegat) using the Burrows-Wheeler Aligner, BWA — mem version 0.7.17-cegat [19]. ABRA, version 2.18 [20] was used for local restructuring of readings in target regions to improve more accurate detection of indels in the genome.

Assessment of taste preferences

To highlight the prevailing modalities of taste preferences for five most important categories (sweet, sour, umami, salty and bitter), a questionnaire was carried out using an adapted version of IDEFICS (Identification and prevention of Dietary and lifestyle-induced health Effects In Children and infantS Study) of the Food and Beverage Preference Questionnaire (FBPQ) [21] and the analysis of food diaries. The questionnaire was valid for the surveyed population and consisted of 63 species of individual foods (e.g. banana, spinach), mixed foods (e.g. hot dog, kebab), sauces (e.g. jam, mayonnaise) and drinks (e.g. cola, lemonade). The estimated time to complete the food and drink preference questionnaire was 7 minutes. Each subject assessed their own taste preferences for the corresponding food or drink on a 5-point Likert scale (which was reproduced in the form of “emoticons”), where “1” meant “did not like at all” and “5” meant “very much”. Taste preferences were assessed indirectly by having children select familiar foods on a 5-point Likert scale, without the need for verbal explanation of taste categories, which ensured the adaptation of the instrument to the child population and high validity of the methodology.

Food diaries (3-day) were used for qualitative verification of questionnaire data and analysis of the frequency of consumption of individual foods (steak, broth, cream, chocolate, carbonated drinks, etc.).

Statistical processing of the results using parametric, nonparametric methods included: analysis of variance with the calculation of the Student’s test (t); Spearman correla-

tion analysis with calculation of Spearman’s rank correlation coefficient (r), χ^2 (chi-square) test. The critical value of the level of probability (p) for all types of analysis was taken at the level of $p < 0.05$ (5 %). The sample size was determined a priori using G*Power 3.1.9.7 [22] software to achieve at least 80 % power ($1-\beta = 0.80$, $\alpha = 0.05$, two-tailed). For detecting medium effect sizes (Cohen’s $d = 0.5$ for t-tests; $w = 0.3$ for χ^2 tests on proportions) with an allocation ratio of approximately 3.5 : 1 (obese : control), the required total sample size was approximately 300–400 participants, which was met by the current study ($N = 450$). Statistical processing of the results was performed using Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT), IBM SPSS Statistics 25.0, Python (scipy.stats.ttest_ind_from_stats) was used (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Average BMI z-score in the main group — 2.31 ± 0.42 ; in the control group — 0.12 ± 0.68 ($p < 0.001$). The main group included 182 boys (52 %) and 168 girls (48 %); the control group included 52 boys (52 %) and 48 girls (48 %). The groups were comparable in terms of gender distribution ($p > 0.05$).

Of the six identified SNV (rs10864628, rs17492553, rs34160967, rs35118458, rs35375392, rs41278020) *TAS1R1*, only SNV rs17492553 was associated with the development of obesity (SIFT; PolyPhen). Genotyping of SNV rs17492553 (1-6576401 C-T (GRCh38)) *TAS1R1* gene in obese children showed the following distribution: the CC genotype was registered in 15 (28.8 %), the CT genotype in 24 (46.2 %) of children. According to gnomAD.broadinstitute.org [23], to assess the significance between the occurrence of the CC genotype frequency, the χ^2 (chi-square) test was used to match the observed genotypes to the expected Hardy-Weinberg weight level in the reference population (or a direct 2×3 association test for the three genotypes). Expected frequencies in non-Finnish European (NFE) composition: CC — 23.5 %; CT — 49.9 % ($p = 0.03$). The frequency of the CC genotype in obese children is higher and the CT genotype is lower than expected in the NFE population according to gnomAD v4 data.

Children with obesity (main group) have significantly lower taste preferences for sweet, bitter, salty and fatty/umami tastes compared to the control group (the control group has stronger preferences). No significant difference was found for sour taste (Table 1).

A comparison of the survey results of obese children, carriers of the homozygous CC genotype and heterozygous CT SNV rs17492553 *TAS1R1* gene, made it possible to establish patterns of genetically associated taste preferences that determine its development (Table 2).

It was shown that obese children with the homozygous CC genotype, in contrast to children with the heterozygous CT genotype SNV rs17492553 *TAS1R1* gene, significantly preferred foods with umami flavor and salty foods. Post-hoc power analysis was conducted using G*Power 3.1.9.7 software. The study achieved high statistical power (> 0.99) for detecting genotype-dependent differences in umami and salty taste preferences (χ^2 test) and sufficient power (> 0.80) for key food-specific preference scores (t-test) at $\alpha = 0.05$.

Peculiarities in preferences for umami-flavored foods

Peculiarities in preferences for umami-flavored foods in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene are presented in Table 3.

Table 1 — Taste preference scores in children with obesity versus controls, $M \pm m$, points

Taste	Main group	Control group	p-value (Student’s t-test, Welch)
Sweet	3.36 ± 0.08	3.74 ± 0.07	0.00043
Bitter	2.77 ± 0.15	3.37 ± 0.15	0.00523
Salty	2.95 ± 0.03	3.28 ± 0.04	< 0.00000001
Sour	3.50 ± 0.10	3.80 ± 0.40	0.47
Umami	3.28 ± 0.01	3.60 ± 0.05	< 0.0000001

Table 2 — Basic taste preferences in different genotypes of SNV rs17492553 gene *TAS1R1* in children with obesity, %

Taste	Genotype		Probability, p
	CC	CT	
Umami	85	31	0.00001
Sweet	45	54	0.72
Sour	89	92	0.54
Salty	90	69	0.02
Bitter	85	77	0.09

Table 3 — Level of preference for umami-flavored foods in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene, points

List of foods with umami taste	Genotypes	
	CC	CT
Broth	3.385 ± 0.213	3.737 ± 0.150
Cream	3.231 ± 0.281	2.368 ± 0.298
Hamburger	2.615 ± 0.368	3.316 ± 0.230
Mashed potatoes	4.077 ± 0.211	4.053 ± 0.179
Kebab	3.615 ± 0.446	3.556 ± 0.345
Sausage (cooked), hot dogs	3.154 ± 0.373	2.947 ± 0.281
Mayonnaise	2.385 ± 0.290	2.050 ± 0.256
Butter	3.000 ± 0.300	2.600 ± 0.255
Milk	4.154 ± 0.274	3.750 ± 0.289
Nachos, pizza	$4.231 \pm 0.166^*$	3.100 ± 0.294
Salami sausage	3.462 ± 0.243	3.263 ± 0.240
Fried potatoes	3.846 ± 0.222	3.500 ± 0.170
Fried chicken	3.538 ± 0.215	3.333 ± 0.256
Steak	4.385 ± 0.290	4.053 ± 0.209
Hot dog	3.462 ± 0.183	3.220 ± 0.222
Chips	2.917 ± 0.452	2.900 ± 0.204
Average preference score for umami flavored foods	3.414 ± 0.165	3.037 ± 0.125

Note (here and in Table 4): * — $p < 0.05$.

At the same time, according to the data of the point assessment of taste preferences, children of both comparison groups gave equal preference to almost all studied food products with umami taste. The exceptions were nachos and pizza, the level of preference for which was significantly higher in children with the CC genotype SNV rs17492553 *TAS1R1* gene ($p < 0.05$). When conducting a correlation analysis, it was found that preference for consuming such food products with umami taste as steak ($r = 0.44$), broth ($r = 0.39$), cream ($r = 0.34$) is more characteristic of children with the CC genotype SNV rs17492553 *TAS1R1* gene.

Peculiarities in preferences for sweet-tasting food products

The score for the level of preference for sweet-tasting food products in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene is presented in Table 4.

It is interesting that of all the sweet-tasting food products, obese children with the CC genotype SNV rs17492553 *TAS1R1* gene preferred milk chocolate and Nesquik chocolate cones, while those with the CT SNV rs17492553 *TAS1R1* gene preferred sweet carbonated drinks ($p < 0.05$).

According to the data of correlation analysis, carriage of the CC genotype SNV rs17492553 *TAS1R1* gene was associated with a passion for consuming honey ($r = 0.41$), Nesquik chocolate cones ($r = 0.39$), croissants ($r = 0.35$), and cakes ($r = 0.32$).

Peculiarities in preferences for sour-tasting foods

The scores for the level of preference for sour-tasting foods in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene are presented in Table 5.

Taste preferences for sour foods in obese children did not depend on the genotype of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene.

Features in preferences for salty foods

The score assessment of the level of preference for salty foods in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene is presented in Table 6.

As with sour-tasting foods, taste preferences for salty-tasting foods in obese children were not associated with SNV rs17492553 *TAS1R1* gene. At the same time, consumption of salted olives and feta cheese was more characteristic of carriers of the CC genotype of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene ($r = 0.44$; $r = 0.31$, respectively).

Peculiarities in preferences for bitter-tasting food products

The scores for the level of preference for bitter-tasting food products in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene are presented in Table 7.

According to the obtained data, the spectrum and level of taste preferences for bitter-tasting food products in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene did not differ from each other. At the same time, broccoli ($r = 0.47$), sprouts ($r = 0.39$), spinach ($r = 0.33$), olives ($r = 0.36$) were predominantly chosen as food products by children with the CC genotype of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene.

Table 4 — Level of preference for sweet-tasting foods in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene, points

Products with sweet taste	Genotypes	
	CC	CT
Jam	3.154 ± 0.274	3.200 ± 0.172
Grapes	3.538 ± 0.215	3.800 ± 0.236
Jelly candies (marmalade)	3.231 ± 0.323	3.500 ± 0.170
Sweet carbonated drinks	2.538 ± 0.268	3.263 ± 0.200*
Carbonated drinks with sweeteners	2.182 ± 0.352	2.944 ± 0.262
Croissant without filling	3.385 ± 0.350	2.750 ± 0.216
Honey	3.231 ± 0.257	3.350 ± 0.244
Milk chocolate	4.077 ± 0.211	3.850 ± 0.167
Ice cream	4.00 ± 0.160	4.200 ± 0.156
Chocolate bar	3.846 ± 0.191*	2.950 ± 0.135
Donut	3.375 ± 0.375	3.235 ± 0.219
Beetroot dishes	3.000 ± 0.300	3.000 ± 0.251
Cake	3.538 ± 0.243	3.650 ± 0.131
Chocolate paste	3.545 ± 0.157	3.278 ± 0.240
Chocolate croissant	3.083 ± 0.260	3.300 ± 0.206
Chocolate pudding	3.000 ± 0.309	3.133 ± 0.215
Chocolate balls (Nesquik)	3.692 ± 0.175*	3.100 ± 0.116
Average score of preferences for sweet-tasting foods	3.394 ± 0.067	3.510 ± 0.176

Table 5 — Level of preference for sour-tasting foods in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene, points

Products with sour taste	Genotypes	
	CC	CT
Natural yogurt	3.923 ± 0.239	3.500 ± 0.202
Juice	3.385 ± 0.266	3.950 ± 0.170
Average preference score for sour-tasting foods	3.562 ± 0.194	3.514 ± 0.163

Table 6 — Level of preference for salty foods in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene, points

Products with salty taste	Genotypes	
	CC	CT
Salt	2.077 ± 0.265	2.850 ± 0.274
Salted olives	3.462 ± 0.332	2.944 ± 0.347
Salty cookies	3.231 ± 0.281	3.300 ± 0.164
Salted nuts	2.923 ± 0.383	2.700 ± 0.242
Salty sticks	2.538 ± 0.369	2.737 ± 0.214
Salted pistachios	2.583 ± 0.417	3.105 ± 0.275
Feta	3.769 ± 0.257	3.533 ± 0.307
Average preference score for salty-tasting foods	2.949 ± 0.235	2.856 ± 0.144

Table 7 — Level of preference for bitter-tasting food products in obese children with different genotypes of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene, points

Products with bitter taste	Genotypes	
	CC	CT
Broccoli	3.000 ± 0.408	3.158 ± 0.279
Grapefruit	3.000 ± 0.358	3.350 ± 0.254
Coffee	3.077 ± 0.400	3.474 ± 0.290
Lettuce	3.091 ± 0.476	3.526 ± 0.193
Olives	3.385 ± 0.350	3.000 ± 0.352
Sprouted sprouts	3.300 ± 0.473	2.364 ± 0.338
Asparagus	3.167 ± 0.490	3.077 ± 0.348
Red cabbage	2.846 ± 0.317	3.118 ± 0.256
Spinach	2.846 ± 0.390	3.000 ± 0.214
Average preference score for bitter-tasting foods	2.846 ± 0.213	2.761 ± 0.191

Discussion

The *TAS1R1* gene is located on the short arm p36.23 of chromosome 1 and encodes the T1R1 protein, which is involved in umami taste recognition [24]. Single nucleotide variants rs17492553 *TAS1R1* gene are associated with changes in the level of perception of umami-tasting foods. Homozygotes of TT SNV rs17492553 *TAS1R1* gene are characterized by a lower level of sensitivity of T1R1/T1R3 receptors to monosodium glutamate [25]. We have shown that the CT SNV rs17492553 genotype *TAS1R1* gene is associated with the development of MUO, which is probably due to changes in taste preferences [13].

It was found that obese children with the homozygous genotype CC SNV rs17492553 *TAS1R1* gene prefer food products with umami and salty taste to a greater extent, in contrast to heterozygous carriers of the genotype CT SNV rs17492553 of the *TAS1R1* gene. The three basic tastes of sweet, salty, and umami are thought to stimulate food intake and contribute to obesity in the context of excess food intake. Glutamate-mediated activation of adenosine monophosphate deaminase 2 (AMPD2) in brain and liver cells via AMP-activated protein kinase has been shown to cause both increased lipogenesis and insulin resistance. At a metabolic level, increased umami intake — particularly from free glutamate — may engage deleterious pathways linking taste preference to adiposity. Glutamate uptake in hepatocytes can fuel nucleotide synthesis, followed by degradation via enzymes such as AMPD2, culminating in elevated uric acid production. Hyperuricemia, in turn, promotes *de novo* lipogenesis, mitochondrial oxidative stress, and insulin resistance, mechanisms implicated in obesity and metabolic syndrome. These pathways parallel those activated by fructose and high salt intake, suggesting convergent metabolic risks from taste buds. Although direct evidence tying rs17492553 to AMPD2 dysregulation is lacking, the genotype-dependent umami preference observed here provides a plausible upstream trigger, warranting functional studies (e.g., eQTL analysis or receptor binding assays) to elucidate causality [26]. We believe that the maintenance of

the C allele of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene is associated with an increased risk of obesity, and the heterozygous CT genotype contributes to the development of metabolic disorders. It cannot be ruled out that the CT genotype of SNV rs17492553 *TAS1R1* gene is accompanied by a change in the activity of some signaling pathways involved in the development of insulin resistance and/or other metabolic complications.

Carriers of the CC genotype SNV rs17492553 *TAS1R1* gene were characterized by a passion for consuming honey and chocolate products. However, the consumption of these food products, which may have been influenced by parental control of sweet food intake. Whereas carriers of the CT genotype SNV rs17492553 *TAS1R1* gene preferred sweet carbonated drinks. It is known that sweet carbonated drinks are an unfavorable dietary factor that contribute to the development of metabolic disorders. According to the National Health and Nutrition Examination Survey, almost 61 % of children consume sweet carbonated drinks daily, which carry a risk of developing metabolic disorders. The main mechanism of action of sweet carbonated drinks that cause obesity and metabolic disorders is considered to be a decrease in the feeling of satiety and compensatory suppression of energy consumption activity [27–30].

Of interest is the preference for bitter-tasting foods such as broccoli, sprouts, spinach, and olives by children with the CC genotype SNV rs17492553 *TAS1R1* gene. At the same time, it is known that consumption of cruciferous vegetables is associated with a low probability of developing obesity and metabolic disorders [31]. Excitation of bitter taste receptors (TAS2R) inhibits appetite, induces the release of antimicrobial peptides such as α -defensin 5 and islet-derived protein 3 α , and indirectly affects the gut microbiome [32–34].

It is likely that avoidance of bitter-tasting foods by children with the CT genotype SNV rs17492553 *TAS1R1* gene may be one of the factors that contributes to the development of metabolic disorders.

The identified genotype-specific features can be used for individualization of diet therapy (replacement of umami products in CC patients, replacement of licorice drinks in CT patients) and development of personalization preventive programs.

Limitations. Children with polygenic obesity exhibit lower overall taste preferences compared with normal-weight peers. The rs17492553 variant in *TAS1R1* appears to modulate preferences in obese children, with CC associated with umami/salty foods and CT with sugar-sweetened beverages. These genotype-dependent patterns may influence dietary behavior and obesity maintenance. At the same time, our study has certain limitations: case-control genetic association study with cross-sectional elements, lack of data on objective sensory testing, possibility of parental influence, limited extrapolation to other populations. Further, population-wide longitudinal studies are needed to establish a causal relationship in more detail.

Conclusions

Children with polygenic obesity exhibit lower overall taste preferences compared to normal-weight peers.

The rs17492553 variant in the *TAS1R1* gene likely modulates preferences in obese children, could contribute to adverse dietary patterns, particularly increased consumption of umami- and salty-tasting foods (CC genotype) or sugar-sweetened beverages (CT genotype).

These genotype-dependent patterns may influence eating behavior and the maintenance of obesity.

References

- Boushey C, Ard J, Bazzano L, et al. *Dietary Patterns and Growth, Size, Body Composition, and/or Risk of Overweight or Obesity: A Systematic Review*. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2020 Jul. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577644/>.
- World Health Organization. *Obesity and overweight*. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Kelly AS, Armstrong SC, Michalsky MP, Fox CK. Obesity in Adolescents: A Review. *JAMA*. 2024;332(9):738-748. doi: 10.1001/jama.2024.11809.
- Yasin S, Hasnain M, Khan FR, et al. Association Between Obesity, Digital Screen Time, and Early-Onset Hypertension in Adolescents: A Prospective Cohort Study. *Cureus*. 2025;17(3):e79975. doi: 10.7759/cureus.79975.
- Abaturov A, Nikulina A. Taste preferences and obesity. *Pediatrica Polska — Polish Journal of Paediatrics*. 2022;97(1):1-6. doi: 10.5114/polp.2022.115139.
- Costanzo A. Temporal patterns in taste sensitivity. *Nutr Rev*. 2024;82(6):831-847. doi: 10.1093/nutrit/nuad097.
- Brown JE, Morton L, Braakhuis AJ. Exploring genetic modifiers influencing adult eating behaviour: A scoping review. *Appetite*. 2025;214:108193. doi: 10.1016/j.appet.2025.108193.
- Ribeiro G, Oliveira-Maia AJ. Sweet taste and obesity. *Eur J Intern Med*. 2021;92:3-10. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.023.
- Pioltine MB, de Melo ME, Santos AS, et al. Genetic Variations in Sweet Taste Receptor Gene Are Related to Chocolate Powder and Dietary Fiber Intake in Obese Children and Adolescents. *J Pers Med*. 2018;8(1):7. doi: 10.3390/jpm8010007.
- Abaturov O, Nikulina A. Taste impairment in obese children: genetic aspects of reception. *Gastroenterology*. 2025;59(3):189-197. doi: 10.22141/2308-2097.59.3.2025.692.
- Hartley IE, Liem DG, Keast R. Umami as an “Alimentary” Taste. A New Perspective on Taste Classification. *Nutrients*. 2019;11(1):182. doi: 10.3390/nu11010182.
- Chaouche L, Marcotte F, Maltais-Payette I, Tchernof A. Glutamate and obesity — what is the link? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2024;27(1):70-76. doi: 10.1097/MCO.0000000000000991.
- Abaturov A, Nikulina A, Shulzhenko D, et al. Association between umami taste preference and obesity. Poster presented at: 23rd Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRD); 2025 Dec 3-6; Universal City, CA, USA. Available from: <https://www.wcir.org/>.
- Nedovic D, Panic N, Pastorino R, et al. Evaluation of the Endorsement of the Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA) Statement on the Reporting Quality of Published Genetic Association Studies. *J Epidemiol*. 2016;26(8):399-404. doi: 10.2188/jea.JE20150173.
- Chamarthi VS, Daley SF. Genetic and Syndromic Causes of Obesity: Diagnosis and Management. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577644/*.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Child and Teen BMI Calculator*. Atlanta (GA): CDC; 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/bmi/child-teen-calculator/index.html>.
- National Center for Biotechnology Information (US). *RefSeq: NCBI Reference Sequence Database*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>.
- McInnes G, Tanigawa Y, Lavertu A, Correa S, Rivas MA, Ioannidis AG. *Global Biobank Engine: enabling genotype-phenotype browsing for biobank summary statistics*. Stanford (CA): Stanford University; 2019. Available from: <https://biobankengine.stanford.edu/>.
- Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009;25(14):1754-1760. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324.
- Mose LE, Wilkerson MD, Hayes DN, et al. ABRA: improved coding indel detection via assembly-based realignment. *Bioinformatics*. 2014;30(19):2813-2815. doi: 10.1093/bioinformatics/btu376.
- Jilani HS, Intemann T, Bogl LH, et al.; I.Family consortium. Familial aggregation and socio-demographic correlates of taste preferences in European children. *BMC Nutr*. 2017;3:87. doi: 10.1186/s40795-017-0202-0.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-191. doi: 10.3758/bf03193146.
- Broad Institute. *gnomAD browser*. Cambridge (MA): Broad Institute; 2023. Variant 1-6576401-C-T (GRCh38). Available from: https://gnomad.broadinstitute.org/variant/1-6576401-C-T?dataset=gnomad_r4.
- Bachmanov AA, Bosak NP, Lin C, et al. Genetics of taste receptors. *Curr Pharm Des*. 2014;20(16):2669-2683. doi: 10.2174/13816128113199990566.
- Rawal S, Hayes JE, Wallace MR, et al. Do polymorphisms in the *TAS1R1* gene contribute to broader differences in human taste intensity? *Chem Senses*. 2013;38(8):719-728. doi: 10.1093/chemse/bjt040.
- Andres-Hernando A, Cicerchi C, Kuwabara M, et al. Umami-induced obesity and metabolic syndrome is mediated by nucleotide degradation and uric acid generation. *Nat Metab*. 2021;3(9):1189-1201. doi: 10.1038/s42255-021-00454-z.
- Bleich SN, Vercammen KA, Koma JW, et al. Trends in Beverage Consumption Among Children and Adults, 2003-2014. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(2):432-441. doi: 10.1002/oby.22056.
- Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(4):205-218. doi: 10.1038/s41574-021-00627-6.
- Calcaterra V, Cena H, Magenes VC, et al. Sugar-Sweetened Beverages and Metabolic Risk in Children and Adolescents with Obesity: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(3):702. doi: 10.3390/nu15030702.
- Zafar TA, Alkazemi DUZ, Muthafar H, et al. Sugar-Sweetened Beverage Consumption and Associated Health Risks Awareness Among University Students in Kuwait: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2025;17(10):1646. doi: 10.3390/nu17101646.
- Ma S, Lu S. Bitter taste sensitivity, cruciferous vegetable intake, obesity, and diabetes in American adults: a cross-sectional study of NHANES 2013-2014. *Food Funct*. 2023;14(20):9243-9252. doi: 10.1039/d3fo02175k.

32. Liszt KI, Wang Q, Farhadipour M, et al. Human intestinal bitter taste receptors regulate innate immune responses and metabolic regulators in obesity. *J Clin Invest.* 2022;132(3):e144828. doi: 10.1172/JCI144828.

33. Descamps-Solà M, Vilalta A, Jalsevac F, et al. Bitter taste receptors along the gastrointestinal tract: comparison between humans and rodents. *Front Nutr.* 2023;10:1215889. doi: 10.3389/fnut.2023.1215889.

34. Lela L, Carlucci V, Kioussi C, et al. *Humulus lupulus L.: Evaluation of Phytochemical Profile and Activation of Bitter Taste Receptors to Regulate Appetite and Satiety in Intestinal Secretin Tumor Cell Line (STC-1 Cells).* *Mol Nutr Food Res.* 2024;68(21):e2400559. doi: 10.1002/mnfr.202400559.

Received 10.12.2025

Revised 20.01.2026

Accepted 02.02.2026 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna O. Nikulina, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

Dmytro Shulzhenko, Medical Director of the Pediatric Service of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital 6" of the Dnipro City Council", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-4525-951X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is a fragment of the research work of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the Dnipro State Medical University "Prediction of the development of childhood diseases associated with civilization" (No. 0120U101324), "Precision approaches to the diagnosis and treatment of somatic and endocrine diseases" (No. 0123U105100). The study was carried out according to the budget program of the Code of program classification of expenses and crediting 2301020 "Scientific and scientific and technical activities in the field of health care", funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Authors' contribution. A.E. Abaturov — conceptualization, validation, formal analysis, investigation, resources, original draft, review and editing, visualization, supervision, project administration; A.O. Nikulina — conceptualization, methodology, validation, formal analysis, investigation, resources, original draft, review and editing, visualization, supervision, project administration; D.L. Shulzhenko — validation, formal analysis, investigation, resources, review and editing, visualization, supervision.

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Шульженко Д.Л.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, м. Дніпро, Україна

Асоціація варіанта гена *TAS1R1* rs17492553 зі смаковими уподобаннями при дитячому ожирінні

Резюме. Актуальність. Генетичні варіації генів смакових рецепторів, включно з представником 1 смакового рецептора 1 (taste 1 receptor member 1 — *TAS1R1*), що бере участь у сприйнятті умамі, можуть змінювати смакову чутливість та обумовлювати формування несприятливих харчових моделей. **Мета:** оцінити смакові вподобання дітей із різними генотипами однонуклеотидного варіанта rs17492553 *TAS1R1* та вивчити потенційні зв'язки з ожирінням. **Матеріали та методи.** Дослідження типу «випадок — контроль» включало 450 дітей віком від 6 до 18 років: 350 з ожирінням (основна група) та 100 з фізіологічною масою тіла (контрольна група). Смакові вподобання оцінювали за допомогою адаптованої анкети щодо вподобань у їжі та напоях і харчових шоденників. Генотипування однонуклеотидного варіанта rs17492553 *TAS1R1* проводили за допомогою секвенування наступного покоління в групі з ожирінням (SeGaT GmbH, Тюбінген, Німеччина). **Результати.** Серед дітей з ожирінням гомозиготні за генотипом CC демонстрували сильніші вподобання

до умам (85 проти 31 %; $p < 0,00001$) та солоного смаків (90 проти 69 %; $p = 0,02$) порівняно з гетерозиготами СТ. Носії генотипу CC мали вищі показники переваги до начос/піци ($p < 0,05$) і позитивну кореляцію зі споживанням стейків, бульйону й вершків. Щодо солодкого, носії генотипу CC віддавали перевагу шоколаду, тоді як носії генотипу СТ — підсолодженим цукром газованим напоям ($p < 0,05$). Загалом не спостерігалось генотипзалежних відмінностей для кислого або гіркого смаків, хоча генотип CC корелював із більшим споживанням деяких гірких продуктів. **Висновки.** Варіант rs17492553 *TAS1R1*, ймовірно, модулює смакові уподобання в дітей з ожирінням. Генотип CC може бути пов'язаний із підвищеною схильністю до умам та солоних продуктів, тоді як генотип СТ — зі збільшенням споживання підсолоджених цукром напоїв. Ці відмінності обумовлюють формування несприятливих харчових моделей.

Ключові слова: діти; ожиріння; однонуклеотидні варіанти; представник 1 смакового рецептора 1; смакові вподобання

Центральні нейромодулятори в гастроентерології та гастропсихології. Фокус на синдром подразненого кишечника

Резюме. Синдром подразненого кишечника (СПК) є одним із найпоширеніших розладів кишково-мозкової взаємодії, що характеризується абдомінальним болем та змінами частоти або форми випорожнень. Значна поширеність тривожних і депресивних розладів серед пацієнтів із СПК підкреслює ключову роль осі «кишечник — мозок» у патогенезі захворювання, однак рекомендації із застосування центральних нейромодуляторів у комплексному лікуванні цієї патології є недостатньо поширеними. В умовах воєнного часу в Україні розуміння механізмів впливу нейромодуляторів на різні прояви СПК та коректне застосування цих препаратів є надзвичайно важливими для практикуючих лікарів, незалежно від ланки допомоги. Мета цього огляду — узагальнити сучасні дані щодо фармакології центральних нейромодуляторів та їх впливу на функцію шлунково-кишкового тракту; розглянути основні механізми їх впливу, можливі побічні ефекти та принципи індивідуалізованого вибору препарату залежно від домінуючих симптомів у пацієнтів з СПК. Проведено огляд сучасних публікацій щодо патогенезу СПК та механізмів впливу нейромодуляторів на його прояви, практики їх використання у лікуванні СПК та хронічного абдомінального болю. Розглянуто 43 публікації з 1994 по 2024 рік. Центральні нейромодулятори мають комплексний механізм дії. Вибір центрального нейромодулятора для лікування СПК залежить від його фармакологічних властивостей і переважаючих симптомів. Першою лінією терапії для менеджменту болю при СПК є трициклічні антидепресанти, тоді як інгібітори зворотного захоплення серотоніну варто призначати у разі переважання тривожних симптомів. При виборі нейромодулятора необхідно врахувати домінуючий характер кишкових розладів: різні групи препаратів здатні допомагати при запорах, але спричиняти діарею або ж мати зворотний ефект. Клінічний ефект може спостерігатися через 6–8 тижнів, але для запобігання рецидиву зазвичай потрібне довготривале лікування (6–12 місяців) після відповіді на терапію. Терапія підсилення може бути корисною, якщо ефект від першого препарату недостатній або супроводжується побічними ефектами. Підсилюючим чинником може бути атиповий антипсихотик або поведінкова терапія, спрямована на вісь «кишечник — мозок». У разі припинення застосування центральних нейромодуляторів дозу слід поступово знижувати протягом 4 тижнів, а іноді й протягом тривалішого періоду у разі появи симптомів відміни. Таким чином, терапія нейромодуляторами є ефективним компонентом багатофакторного лікування СПК та інших розладів кишково-мозкової взаємодії. Рациональний підхід до вибору препарату з урахуванням домінуючих симптомів, психічної коморбідності та профілю безпеки дозволяє підвищити клінічну ефективність і поліпшити якість життя пацієнтів.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; вісь «кишечник — мозок»; трициклічні антидепресанти; селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; гастропсихологія

Вступ

Синдром подразненого кишечника (СПК) — це класичний розлад кишково-мозкової взаємодії (РКМВ), що характеризується абдомінальним болем, пов'язаним із дефекацією, та змінами частоти або форми випорожнень [1, 2]. Виділяють основні чотири підтипи: СПК із переважанням запору (СПК-З), діареї (СПК-Д),

змішаний та некласифікований тип [2]. СПК тісно пов'язаний з тривожними та депресивними розладами [3]. Згідно з глобальним дослідженням Римської фундації, серед пацієнтів із психологічним дистресом або клінічно значущими соматичними симптомами до 55,5 % частіше мали прояви РКМВ; за даними метааналізу пацієнтів виключно з СПК, депресія фіксувалася

у близько 36 % випадків, тривожність — у близько 44 % [4, 5]. З огляду на цей зв'язок психічних та соматичних симптомів використання нейромодуляторної терапії було логічним у лікуванні СПК.

Мета цього огляду — узагальнити сучасні дані щодо фармакології центральних нейромодуляторів та їх впливу на функцію шлунково-кишкового тракту; розглянути основні механізми їх впливу, можливі побічні ефекти та принципи індивідуалізованого вибору препарату залежно від домінуючих симптомів у пацієнтів з СПК.

Нейромодулятори (раніше відомі як антидепресанти, анксиолітики або антипсихотики) впливають на рецептори та нервові шляхи уздовж осі «кишечник — мозок», регулюють моторику та секрецію ШКТ, знижують центральну та вісцеральну гіперчутливість [6]. Їх застосовують після неуспішних периферійних підходів (дієта, спазмолітики, модифікація мікробіоти, прокінетики), однак пропонується їх використання і на ранньому етапі — наприклад, за наявності сильного болю чи вираженого психологічного дистресу. Нейромодулятори допомагають нормалізувати роботу осі «кишечник — мозок», дисрегуляція якої спричиняє розвиток СПК та інших РКМВ, допомагають у лікуванні психічних коморбідностей та модифікують моторику кишечника, тобто діють комплексно [6–8].

Такі нейромодулятори центральної дії, як трициклічні антидепресанти (ТЦА), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СИЗЗСін), діють на різні специфічні рецептори, полегшуючи симптоми болю або дискомфорту, здуття, нудоти та блювання [6, 8].

Вісь «кишечник — мозок» як точка дотику центральних нейромодуляторів у гастроентерології

Вісь «кишечник — мозок» — це двонаправлений зв'язок між центральною та ентеральною нервовими системами, що забезпечує надходження сигналів від ентеральних механорецепторів і ноцицепторів через спинний мозок, таламус і лімбічні структури до кори головного мозку [6, 8, 9]. Центральна модифікація отриманих сигналів залежить від нейромедіаторної активності серотонінергічних і норадреналінергічних шляхів. Наприклад, вісцеральні больові сигнали проходять до мозку через три послідовні рівні нейронів: від сенсорних нервових закінчень у кишечнику до нейронів у дорсальному розі спинного мозку, а потім — до таламуса та середнього мозку [6, 10]. Після обробки сигналів центральна нервова система може змінювати їх інтенсивність, що впливає на чутливість нейронів дорсального рогу [11]. Цей процес значною мірою забезпечується серотоніном і норадреналіном — ключовими нейромедіаторами, на які спрямована дія більшості нейромодуляторів [6, 10].

Кишково-мозкова вісь також взаємодіє зі складом кишкової мікробіоти та проникністю кишкового бар'єра, через що деякі дослідники використовують термін «вісь «кишечник — мозок — мікробіота» [8, 11]. Метаболіти здорової мікробіоти сприяють нормальному

функціонуванню головного мозку, оскільки деякі з них можуть проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр. Зокрема, триптофан, який виробляється в кишечнику, у головному мозку перетворюється на серотонін (5-НТ), що є важливим для розвитку та роботи мікроглії. Коротколанцюгові жирні кислоти, що є продуктами метаболізму мікробіоти, задіяні в зміцненні щільних з'єднань клітин кишкового бар'єра. Є дані про відмінності складу мікробіоти у здорових людей та пацієнтів з депресією, а також про здатність антидепресантів впливати на такий склад [12, 13]. Окремі штами, наприклад *Bifidobacterium longum*, можуть позитивно впливати на психологічний стан пацієнтів з СПК [17].

Важливу роль відіграє автономна нервова система. Є докази, що у пацієнтів із РКМВ спостерігаються порушення її функції, які проявляються зниженим або підвищеним тонусом блукаючого нерва, симпатичною гіперактивацією [15, 16]. Дисбаланс автономної регуляції може змінювати вісцеральну чутливість і впливати на сприйняття болю, а також пояснює тахікардію, пітливість, відчуття внутрішнього тремтіння, нестабільність моторики та інші симптоми, які у пацієнтів з СПК часто сприймаються як ознаки соматичного захворювання.

Іншою гіпотезою, що пояснює вплив нейромодуляторів на перебіг РКМВ, є моноамінова гіпотеза. Вона пояснює ефективність нейромодуляторів тим, що депресивні стани, що часто супроводжують РКМВ, обумовлені нестачею серотоніну, норадреналіну чи дофаміну, і саме сучасні антидепресанти підсилюють їх передачу, поступово знижуючи чутливість відповідних рецепторів. Так, через моноамінергічні механізми центральні нейромодулятори впливають і на вісь «кишечник — мозок», змінюючи роботу нейронних ланцюгів, пов'язаних із больовим сприйняттям, емоціями та тривожністю [6, 18]. Антидепресанти також модулюють ноцицептивні сигнали в дорсальному розі спинного мозку: підвищення рівня норадреналіну пригнічує біль через α_2 -адренорецептори, а серотонінергічні і норадренергічні проєкції з мигдалеподібного тіла та передньої поясної кори контролюють низхідні шляхи регуляції болю.

Окрім впливу на перебіг РКМВ, застосування нейромодуляторів має вплив на нейропластичність як інший можливий механізм, що пояснює ефективність групи препаратів. Поняття «нейропластичність» визначається як здатність мозку формувати й втрачати нейронні зв'язки протягом життя. Хронічний біль, стресові події чи психічні розлади можуть спричинити нейродегенерацію, тоді як нейрогенез може бути стимульований відповідною терапією. Це пояснює, чому антидепресанти можуть поліпшувати стан пацієнтів із захворюваннями ШКТ [6]. Наприклад, при СПК і травматичних подіях зменшується щільність кори в ділянках, що регулюють емоції та біль [19], тоді як застосування антидепресантів підвищує рівень нейтрофічного фактора мозку (brain-derived neurotrophic factor) — ключового фактора нейрогенезу, який сприяє відновленню цих структур, що корелює з тривалістю лікування та ступенем відновлення при депресії [20, 21]. Тривала

психофармакотерапія знижує ризик рецидивів депресії та може допомагати мозку повернутися до здоровішого функціонального стану [22].

Нижче ми розглянемо основні групи та класи нейромоделюляторів (сучасних антидепресантів). У гастроентерології та гастропсихології вже знайшли своє застосування усі групи сучасних психофармакологічних препаратів. Наведемо основні з них.

Трициклічні антидепресанти історично були першими нейромоделюторами, що почали використовуватися для лікування СПК. Механізм їх дії пов'язаний з блокуванням зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну з паралельними впливами на холінергічні, гістамінові та адренергічні рецептори, що обумовлює низку небажаних побічних ефектів, обмежуючих їх застосування [6]. У низьких дозах ТЦА добре зменшують вираженість больових симптомів та проявів діареї, саме тому їх вже традиційно рекомендують призначати при СПК із переважанням діареї, що супроводжується хронічним абдомінальним болем.

Несприятливими та небажаними побічними ефектами ТЦА є седатія, антихолінергічні впливи (сухість у роті, акомодативні зміни), зміни маси тіла та ризик подовження інтервалу QT. Саме вони обмежують використання ТЦА, особливо в молодих пацієнтів та осіб із СПК-3 [6, 9, 24].

Тетрациклічні антидепресанти, насамперед міртазапін, відіграють меншу роль у лікуванні СПК. Проте саме завдяки поєднанню анксиолітичної та антиеметичної дії міртазапін може бути корисним при вираженій нудоті, ранньому насиченні як проявах функціональної диспепсії; використовуватися для корекції небажаної втрати ваги, зниження апетиту та порушень сну. Однак саме впливи міртазапіну на набір маси тіла та денна седатія суттєво обмежують його застосування [6, 24, 27, 28].

Через наведені вище причини сучасні підходи при виборі психофармакокорегуючих ліків надають перевагу групі сучасних антидепресантів — **селективним інгібіторам зворотного захоплення серотоніну та інгібіторам зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну.**

СІЗЗС діють шляхом селективного блокування пресинаптичного транспортера серотоніну, посилюючи серотонінергічну нейротрансмісію і, відповідно, стимулюючи кишковий транзит. Оскільки вони не впливають на норадреналінові рецептори, СІЗЗС не чинять знеболювального ефекту [6]. Їх основний серотонінергічний ефект без впливу на норадреналін зумовлює кращий терапевтичний ефект при лікуванні тривожності, обсесивно-компульсивного розладу і фобічних розладів. На рівні гастроінтестинального тракту серотонін стимулює перистальтику, тому СІЗЗС частіше підходять пацієнтам з СПК-3 або його нестійкими формами, тоді як при СПК-Д останні можуть посилювати прояви діареї [29, 30].

Основні представники СІЗЗС — флуоксетин, флувоксамін, сертралін, пароксетин, циталопрам, есциталопрам. Хоча всі вони діють шляхом інгібування зворотного захоплення серотоніну, кожен має свої специфічні фармакологічні властивості.

Розглянемо особливості препаратів групи СІЗЗС.

Сертралін, циталопрам і есциталопрам, як правило, мають найменшу кількість фармакокінетичних лікарських взаємодій, оскільки вони справляють мінімальний вплив на ферментну систему цитохрому P450. Однак флуоксетин і пароксетин мають підвищений ризик фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів через сильне пригнічення ізоферментів цитохрому P450, 1A2 і 2D6.

СІЗЗС є препаратами першої лінії для лікування тривожних розладів, але вони можуть викликати збудження та посилювати тривожність на початку терапії. Зазвичай їх призначають у половинній дозі від звичайної початкової, щоб мінімізувати ці потенційні тривожні побічні ефекти, та поступово титрують (збільшують дозу) до стандартної приблизно через 1 тиждень лікування [22]. Пік терапевтичної дії СІЗЗС зазвичай настає із затримкою в 3–4 тижні, що може ускладнити лікування у пацієнтів із вираженою тривожністю. У такому разі можливе паралельне призначення препаратів групи бензодіазепінів тривалої дії для симптоматичного полегшення тривожності пацієнта. Після досягнення очікуваного ефекту бензодіазепіни поступово відмінюють [22].

Окремі аспекти ефективності СІЗЗС пов'язані з сильнішим антагонізмом до 5-HT_{2C} флуоксетину та більш вираженою антихолінергічною дією пароксетину, через що останній може спричиняти запор на відміну від інших СІЗЗС.

Типові побічні ефекти СІЗЗС включають нудоту, діарею, головний біль, втрату маси тіла, сексуальну дисфункцію [6, 18, 24].

СІЗЗСін блокують пресинаптичне зворотне захоплення серотоніну та норадреналіну, посилюють серотонінергічну та норадренергічну нейротрансмісію і знижують сприйняття вісцерального болю, але без антигістамінних і антихолінергічних ефектів. Їх ефективність доведена при лікуванні соматичного болю при таких патологіях, як фіброміалгія, діабетична нейропатія або мігрень [18, 36, 37]. Крім того, СІЗЗСін демонструють значне поліпшення стану при тривожних розладах, що дозволяє використовувати їх як монотерапію або в комплексній терапії [26].

У гастроентерології СІЗЗСін призначають як засоби для лікування СПК та інших РКМВ, що супроводжуються больовим синдромом [6, 18]. Дулоксетин відрізняється подібною афінністю до транспортерів серотоніну та адреналіну у низьких дозах, завдяки чому зменшує абдомінальний біль, частоту імперативних позивів та інтенсивність діареї. Разом із тим дулоксетин може викликати нудоту. Венлафаксин починає впливати на норадреналін у вищих дозах, тому його аналгетичний ефект є дозозалежним, а в середніх дозах препарат переважно діє як СІЗЗС.

Серед побічних ефектів СІЗЗСін найбільш частим є нудота, особливо при застосуванні дулоксетину. Цей побічний ефект можна мінімізувати, приймаючи препарат під час їжі [17, 23]. Іншими побічними ефектами СІЗЗСін є артеріальна гіпертензія (частіше при прийомі венлафаксину), ажитація, запаморочення, порушення сну, втота, головний біль, особливо при зниженні дози, та рідко — дисфункція печінки [6, 18, 24].

Атипові антипсихотики у гастроентерологічній практиці використовують меншою мірою [18]. Низькі дози кветіапіну чи оланзапіну інколи короткочасно призначають при вираженій нудоті та абдомінальному болю, а також порушеннях сну. Ефективність цих препаратів у контексті лікування СПК залишається не до кінця вивченою. Побічні ефекти (екстрапірамідний синдром, збільшення ваги, втома, потовиділення, запаморочення, кардіометаболічні порушення та седація) суттєво перевищують потенційні переваги при тривалому застосуванні, тому ці ліки розглядаються як препарати посилення.

Розглянемо підходи до вибору центрального нейромодулятора для лікування РКМВ. Перед призначенням нейромодуляторів необхідно обов'язково пояснити пацієнту, що його лікування призначається не для психічних розладів, а саме для корекції наявних порушень за віссю «кишечник — мозок». Також необхідно наголосити на зв'язку симптомів СПК із порушеними зв'язками між ентеральною та центральною нервовою системами. Важливо обов'язково донести хворому, що нейромодулятори зменшують біль і шлунково-кишкові симптоми у значно нижчих дозах, ніж коли їх призначають для лікування психічних розладів (тривоги, депресії та інших патологічних станів). Використання терміна «нейромодулятор» замість «антидепресант» допомагає пацієнтам уникнути хибних асоціацій, а наголошення на зв'язку хронічного болю з можливим розвитком тривоги та депресії підвищує прихильність пацієнтів до лікування [6, 8].

Цілі застосування нейромодуляторів в гастроентерології залежать від симптомів. Нижче розглянемо підходи до вибору нейромодулятора, базуючись на клінічній картині хвороби.

При домінуванні абдомінального болю препаратами першої лінії є ТЦА [6, 9, 10, 18, 23], однак з огляду на наведені вище особливості та побічні ефекти цієї групи препаратів останнім часом перевага надається СІЗЗСіН. СІЗЗСіН також підходять пацієнтам із ризиком запорів через слабші антихолінергічні ефекти порівняно з ТЦА [6, 18, 23].

За умов домінування тривоги схильються до призначення СІЗЗС. Нейромедіатори групи СІЗЗС доцільно призначати при вираженій тривозі, фобічних чи нав'язливих станах [6, 18]. Якщо біль поєднується з тривогою, ТЦА можуть комбінуватися з низькими дозами СІЗЗС (наприклад, есциталопрамом) [6, 18, 24]. Альтернативно СІЗЗСіН можуть використовуватися як монотерапія для контролю обох симптомів.

Для хворих із запорами рекомендується уникати застосування третинних амінів ТЦА через ризик посилення запору. Кращими варіантами призначень в такому разі є СІЗЗСіН або вторинні аміни ТЦА. СІЗЗС прискорюють транзит, але не впливають на біль при СПК-З [6, 18, 23].

За наявності діареї третинні аміни ТЦА (амітриптилін, іміпрамін) є оптимальними саме завдяки вираженому антихолінергічному ефекту [6, 18, 23]. За потреби можливий перехід на вторинні аміни або дулоксетин, який демонструє доведені властивості зменшення

болю і діареї [6, 18]. У хворих із симптомами тривоги, що домінують над болем, ефективним може бути пароксетин, що має виражений антихолінергічний ефект [6, 18, 23].

У хворих на СПК зі змішаним типом випорожнень можуть використовуватися препарати вторинних амінів — ТЦА (дезипрамін, нортриптилін) або СІЗЗСіН (дулоксетин). Міртазапін, третинні аміни та пароксетин можуть спричинити запор, тоді як СІЗЗС інколи викликають діарею, тому їх застосовують лише при неможливості контролювати тривогу іншими нейромодуляторами [6, 8, 18, 23].

У разі неефективності монотерапії застосовується наступна тактика ведення пацієнтів. Оскільки перші ефекти медикаментозної терапії нейромодуляторами з'являються та очікуються за 2–3 тижні, а повний ефект через 4–8 тижнів, можна розглядати стратегію посилення.

Посилення терапії розглядають, коли:

- 1) монотерапія не дає достатнього контролю над симптомами;
- 2) підвищення дози препарату в монотерапії є небезпечним через можливі ризики або побічні ефекти;
- 3) наявні супутні стани, що також потребують корекції.

У таких випадках до лікування додається другий нейромодулятор, периферичний нейромодулятор та психотерапія, орієнтована на вісь «кишечник — мозок» (підходи гастропсихології та психогastroентерології) [6, 8, 9, 18, 23, 31].

Важливо розглянути основні побічні ефекти та клінічні стани, пов'язані із застосуванням нейромодуляторів, що потребують обов'язкової уваги. Центральні нейромодулятори загалом добре переносяться, особливо при РКМВ, коли їх призначають у низьких дозах. Водночас кожен клас препаратів може мати певні ризики, які слід враховувати, особливо при комбінованій терапії, поліморбідності, наявності серцево-судинних захворювань, вагітності чи інших особливих станів [24, 30, 32].

Серотоніновий синдром

Багато нейромодуляторів впливають на серотонінові рецептори, тому можливим ускладненням є серотоніновий синдром. Легкі прояви серотонінового синдрому можуть обмежуватися посиленням тривоги й відчуттям серцебиття. Ризик розвитку серотонінового синдрому збільшується при використанні високих доз препаратів, комбінації кількох серотонінергічних препаратів або додатковому прийомі засобів інших фармакологічних груп, що також підвищують рівень серотоніну (наприклад, трамадолу, триптанів, ондансетрону). Симптоми зазвичай з'являються невдовзі після підсилення терапії.

У тяжких випадках синдром проявляється гіпертермією, тремором, м'язовою ригідністю, клонусом, збудженням, тахікардією, судомами і є небезпечним станом [6, 18, 24]. При підозрі на серотоніновий синдром усі серотонінергічні засоби слід негайно тимчасово відмінити. Повторне введення можливе лише з мінімальних доз і з повільним поступовим підвищенням дозування під суворим контролем лікаря.

Кардіальні побічні ефекти

Подовження інтервалу QT. Хоча СИЗС і СИЗСiН менш кардіотоксичні, ніж ТЦА, вони також можуть подовжувати інтервал QT [24, 32, 33]. Ризик останнього асоціюється переважно з прийомом високих доз ТЦА. Із СИЗС вплив на QT характерний для циталопраму. Подовжений інтервал QT може спричинити злоякісну тахіаритмію, відому як torsade de pointes (піруетна тахікардія). Не виявлено стійкої асоціації СИЗСiН із порушенням провідності та аритміями, однак венлафаксин (у дозах понад 200 мг/добу) та дулоксетин можуть підвищувати діастолічний артеріальний тиск [25].

Ортостатична гіпотензія. Ризик ортостатичної гіпотензії, спричиненої центральними нейромодуляторами, є добре відомим при використанні переважно ТЦА через їх антагоністичну активність щодо $\alpha 1$ -адренорецепторів [24]. Серед СИЗС пароксетин найчастіше пов'язують із ортостатичною гіпотензією через його антихолінергічні ефекти, особливо в осіб похилого віку [30, 37]. Міртазапін може спричинити ортостатичну гіпотензію приблизно у 7 % пацієнтів. Венлафаксин, через свою виражену норадренергічну дію, також може викликати подібний побічний ефект у понад 50 % пацієнтів віком старше 60 років [32, 38, 39].

Збільшення ваги

Підвищення маси тіла може бути корисним при наявному дефіциті ваги, але небажаним при ожирінні чи ризику метаболічних порушень. Цей ефект пов'язаний з дією нейромодуляторів на певні рецептори, зменшенням витрат калорій через їх седативні ефекти, змінами харчових уподобань та сухістю в роті, що спонукає до підвищеного споживання калорійних напоїв [6, 24, 32]. Афіність до Н1-рецепторів корелює з більш вираженим набором ваги. В одному з досліджень пацієнти, які приймали амітриптилін, триміпрамін, міртазапін і нортриптилін, мали високу афіність до Н1-рецепторів і значно більший набір ваги порівняно з тими, хто приймав дулоксетин, венлафаксин, циталопрам, есциталопрам, сертралін, пароксетин і флуоксетин [40]. Серед СИЗС лише пароксетин помітно асоціюється зі збільшенням ваги. Для СИЗСiН це рідкісний ефект, що спостерігається в пацієнтів, які отримують венлафаксин та дулоксетин [44]. Атипові антипсихотики, особливо оланзапін і частково кветіапін, додатково збільшують ризик набору ваги, який зростає з вищими дозами та при комбінації з антидепресантами [43]. Тетрациклічні антидепресанти у середньому можуть спричинити суттєвий (0,6–1,3 кг) приріст маси на місяць, залежно від дози та тривалості лікування [41, 42].

Якщо під час терапії нейромодуляторами вага зростає, рекомендується зниження дози, корекція харчування, а за потреби — додаткові засоби для контролю ваги (наприклад, метформін чи агоністи GLP-1).

Основні підходи до призначення та відміни нейромодуляторів

При призначенні центральних нейромодуляторів в гастроентерології лікування починають поступово. Зазвичай починають із половинної дози, залишають

її на 1–2 тижні, оцінюють переносимість і лише потім (також поступово, титруючи) переходять до повної дози. Якщо побічні ефекти нетяжкі, рекомендовано спостереження впродовж кількох тижнів — зазвичай вони зменшуються, що дозволяє продовжити подальшу титрацію. Якщо початкові дози переносяться добре, ризик побічних ефектів при подальшому підвищенні дози мінімальний.

Ноцебо-ефект, що виникає при призначенні нейромодуляторів

Це стосується симптомів, що насправді обумовлені тривогою пацієнта та його певними очікуваннями чи негативним попереднім досвідом невдалого лікування — такі симптоми пацієнт може сприймати як побічні ефекти. Для ноцебо-ефекту характерні ранні, нетипові або непропорційні очікуваному фармакологічному ефекту та дозі препарату скарги одразу після прийому першої таблетки. У дослідженні Національного інституту здоров'я США більшість побічних реакцій на дезипрамін були або симптомами, що існували ще до початку лікування, або не були зовсім непередбаченими та неочікуваними для цього препарату [45]. У разі виникнення проявів ноцебо-ефекту необхідно не поспішати змінювати препарат, а детально пояснювати пацієнту необхідність поступового титрування для отримання очікуваного фармакотерапевтичного впливу.

Тривалість лікування, оцінка ефективності терапії та прийом рішення про відміну препарату

Терапія нейромодуляторами СПК зазвичай тривала та має становити щонайменше 6–12 місяців. Відміну препарату розглядають після отримання стійкого контролю над симптомами протягом не менше 6 місяців лікування. У деяких випадках виражений клінічний ефект може бути досягнутий за коротший період.

Рішення про припинення лікування ґрунтується на вираженості клінічного ефекту від терапії. Якщо поліпшення неповне або часткове чи перебіг захворювання супроводжують часті або постійні стресові фактори та/або наявні психічні розлади, лікування продовжують [6, 8, 9, 18, 23].

Відміна будь-якого нейромодулятора має здійснюватися поступово. А саме: дозу зменшують покроково — приблизно на 25 % щотижня протягом 4 тижнів. Цей процес може тривати і довше у випадку появи симптомів відміни препарату або повернення клініки. Пацієнтам, які приймали препарати менше ніж 4–6 тижнів, зазвичай можна припинити терапію швидше, оскільки відміна нейромодуляторів за такий короткий період лікування асоціюється з мінімальними або відсутніми побічними ефектами [6, 8].

Оскільки прояви СПК мають хвилеподібний характер, дози нейромодуляторів інколи потрібно корегувати. Після кожної наступної корекції дози оцінку її ефекту слід проводити за 3–4 тижні. Якщо поліпшення від нової дози немає, препарат змінюють. Перехід між двома препаратами з подібними фармакологічними механізмами може бути швидшим. Наприклад, дозу ТЦА

можна зменшити наполовину, одночасно розпочавши лікування СІЗЗСiН у половинній дозі, а через 2 тижні припинити прийом ТЦА та збільшити дозу СІЗЗСiН до повної. Перехід між СІЗЗС та СІЗЗСiН можна здійснювати в межах подібних діапазонів доз (низька до низької, середня до середньої).

Синдром відміни антидепресантів (СВА)

Різка відміна серотонінергічних препаратів (переважно СІЗЗС і СІЗЗСiН) може спричинити синдром відміни. Він характеризується нудотою, головним болем, ломотою в тілі, запамороченням, безсонням, тривогою, сенсорними розладами (так звані brain zaps, парестезії) [6, 18, 46]. Частіше синдром відміни виникає при використанні препаратів із коротким періодом напіввиведення. Тому найбільший ризик відміни характерний для пароксетину, найменший — для флуоксетину. Циталопрам, есциталопрам і сертралін мають проміжний період напіввиведення, тому також потребують поступової відміни [18, 46].

Чіткої універсальної стратегії уникнення СВА немає, тому завжди важливо зважати на психічний стан пацієнта. Тривожні, надмірно зосереджені на можливих симптомах пацієнти частіше відчувають симптоми відміни. При супутніх психічних розладах (депресія, тривожні розлади) рекомендують паралельну психотерапевтичну підтримку (когнітивно-поведінкова терапія, mindfulness, техніки релаксації), що може забезпечувати до 20–30 % успішності відміни психотропного препарату [46].

Як саме здійснювати відміну нейромодулятора?

Приклади підходів:

— спочатку скасовується ранкова доза, а через тиждень — вечірня;

— переведення на препарат із довшим періодом напіввиведення (наприклад, флуоксетин) з поступовою його відміною шляхом зниження доз.

Якщо симптоми відміни виражені, потрібно повернутися до попередньої дози препарату, на якій пацієнт почував себе задовільно, і робити спроби подальшої відміни повільніше.

Наприклад, оскільки найнижча доза дулоксетину — 20 мг, інколи рекомендують відкривати капсулу й приймати половину (близько 10 мг) перед подальшим зниженням.

Висновки

Нейромодуляторна терапія є важливою складовою лікування СПК, що дозволяє значно зменшити вісцеральну гіперчутливість та нормалізувати функціонування органів за вісю «кишечник— мозок». СІЗЗС є оптимальними при тривожно-депресивній симптоматиці та СПК-3, СІЗЗСiН — при больових формах СПК і СПК-Д. ТЦА рекомендовані до використання при вираженому больовому синдромі та хронічній діарейі за умов доброї переносимості препарату, тоді як міртазапін та антипсихотики застосовуються лише у конкретних клінічних ситуаціях.

Вибір нейромодулятора в гастроентерології базується на домінуючих симптомах, наявності проявів

тривоги чи депресії, особливостях моторики кишечника та профілі побічних ефектів препарату. Також у разі недостатнього ефекту від початкового лікування та/або неможливості збільшити дозу через наявні побічні ефекти може використовуватися терапія підсилення.

Нейромодулятори є важливою частиною комплексної терапії гастроентерологічних пацієнтів, важливим компонентом багатофакторного лікування, тому гастроентерологи, які займаються лікуванням пацієнтів із СПК та РКМВ, повинні бути добре обізнані в їх особливостях, механізмах дії, показаннях та можливих побічних ефектах.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Drossman DA, Tack J. Rome Foundation clinical diagnostic criteria for disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2022;162(3):675-679.
2. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.e5.
3. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-1279.e2.
4. Trindade IA, Hreinsson JP, Melchior C, et al. Global prevalence of psychological distress and comorbidity with disorders of gut-brain interactions. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(1):165-175.
5. Hu Z, Li M, Yao L, et al. The level and prevalence of depression and anxiety among patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):23.
6. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-1171.e1.
7. Törnblom H, Drossman DA. Psychotropics, antidepressants, and visceral analgesics in functional gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(12):58.
8. Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Brain gut microbiota axis. *Rev Gastroenterol Peru*. 2022;42(2):106-116.
9. Törnblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:417-440.
10. Dou Z, Su N, Zhou Z, et al. Modulation of visceral pain by brain nuclei and brain circuits. *Front Neurosci*. 2023;17:1243232.
11. Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):77-89.
12. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-194.
13. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(8):1155-1162.
14. Rukavishnikov G, Leonova L, Kasyanov E, et al. Antimicrobial activity of antidepressants on gut microbiota. *Front Behav Neurosci*. 2023;17:1132127.
15. Tougas G. The autonomic nervous system in functional bowel disorders. *Gut*. 2000;47(Suppl 4):iv78-80.

16. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, et al. Autonomic nervous system abnormalities in IBS. *Gastroenterology*. 1994;106(4):945-950.
17. DiBaise JK, Harris LA, Goodman B. Postural tachycardia syndrome (POTS) and the GI tract. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1458-1467.
18. Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. Central neuromodulators for functional GI disorders. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):693-702.
19. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Sep;28(9):1562-1571. doi: 10.1038/sj.npp.1300234.
20. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Dec;11(8):1169-1180. doi: 10.1017/S1461145708009309.
21. Esalatmanesh S, Kashani L, Akhondzadeh S. Effects of Antidepressant Medication on Brain-derived Neurotrophic Factor Concentration and Neuroplasticity in Depression: A Review of Pre-clinical and Clinical Studies. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2023 Jul-Sep;15(3):129-138. doi: 10.18502/ajmb.v15i3.12921.
22. Hansen R, Gaynes B, Thieda P, et al. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv*. 2008 Oct;59(10):1121-1130. doi: 10.1176/ps.2008.59.10.1121.
23. Fadgyas Stanculete M, Dumitrascu DL, Drossman D. Neuromodulators in the Brain-Gut Axis: their Role in the Therapy of the Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021 Nov 23;30(4):517-525. doi: 10.15403/jgld-4090.
24. Pillinger T, Howes OD, Correll CU, et al. Antidepressant and antipsychotic side-effects and personalised prescribing: a systematic review and digital tool development. *Lancet Psychiatry*. 2023 Nov;10(11):860-876. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00262-6.
25. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, Reynolds KA, Pope HG Jr, Hudson JI. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol*. 2009 Jul;24(5):423-428. doi: 10.1002/hup.1038.
26. Salehian R, Mokhtare M, Ghanbari Jolfaei A, Noorian R. Investigation the Effectiveness of Duloxetine in Quality of Life and Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Adv Biomed Res*. 2021 Jun 28;10:14. doi: 10.4103/abr.abr_247_20.
27. Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;14(3):385-392.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.043.
28. Decoutere L, De Winter S, Vander Weyden L, et al. A venlafaxine and mirtazapine-induced serotonin syndrome confirmed by de- and re-challenge. *Int J Clin Pharm*. 2012 Oct;34(5):686-688. doi: 10.1007/s11096-012-9666-7.
29. Marks DM, Park MH, Ham BJ, et al. Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 Nov;7(6):783-794. doi: 10.1517/14740330802423168.
30. Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions. *CNS Drugs*. 2014 Jul;28(7):601-9. doi: 10.1007/s40263-014-0171-5.
31. Gubska OYu, Alekseeva VV, Dudko OV, Kuzminets AA, Bozhyska OM, Maftychuk BR. A systematic review of studies on the effectiveness of biosuggestive therapy in the correction of psychosomatic disorders: focus on disorders of the gut-brain interaction. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2023;57(4):242-251. Ukrainian. doi: 10.22141/2308-2097.57.4.2023.575.
32. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85(5):270-288. doi: 10.1159/000447034.
33. Riediger C, Schuster T, Barlind K, Maier S, Weitz J, Siepmann T. Adverse Effects of Antidepressants for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Neurol*. 2017 Jul 14;8:307. doi: 10.3389/fneur.2017.00307.
34. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):e441-449. doi: 10.4088/JCP.13r08672.
35. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 1995 Dec;56(12):574-579.
36. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Deike MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Apr;25(2):132-140. doi: 10.1097/01.jcp.0000155815.44338.95.
37. Darowski A, Chambers SA, Chambers DJ. Antidepressants and falls in the elderly. *Drugs Aging*. 2009;26(5):381-394. doi: 10.2165/00002512-200926050-00002.
38. Khawaja IS, Feinstein RE. Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors and other novel antidepressants. *Heart Dis*. 2003 Mar-Apr;5(2):153-160. doi: 10.1097/01.hdx.0000061695.97215.64.
39. Etchegoyen CV, Keller GA, Mrad S, Cheng S, Di Girolamo G. Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(4):210-222. doi: 10.2174/1574884713666180223123947.
40. Salvi V, Barone-Adesi F, D'Ambrosio V, Albert U, Maina G. High H1-affinity antidepressants and risk of metabolic syndrome in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Jan;233(1):49-56. doi: 10.1007/s00213-015-4085-9.
41. Ghun W, Bouchard C, Frye MA, Acosta A. Weight-centric treatment of depression and chronic pain. *Obes Pillars*. 2022 Jun 23;3:100025. doi: 10.1016/j.obpill.2022.100025.
42. Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord*. 1984 Oct;7(2):133-138. doi: 10.1016/0165-0327(84)90031-4.
43. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar;19(3):295-314. doi: 10.1080/14740338.2020.1713091.
44. Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, Aksoy F, Askin R. Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 Jan-Feb;37(1):46-48. doi: 10.1016/j.genhospsych.2014.10.011.
45. Thiwan S, Drossman DA, Morris CB, et al. Not all side effects associated with tricyclic antidepressant therapy are true side effects. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Apr;7(4):446-451. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.014.
46. Fornaro M, Cattaneo CI, De Berardis D, Ressico FV, Martinotti G, Vieta E. Antidepressant discontinuation syndrome: A state-of-the-art clinical review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023 Jan;66:1-10. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.10.005.

Отримано/Received 03.01.2026

Рецензовано/Revised 02.02.2026

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2026

UA-DULO-PUB-032026-133 ■

Information about authors

Olena Gubska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: gubskao@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2903>

Anton Vanchytskiy, PhD-student, Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.Yu. Gubska, A.O. Vanchytskiy
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Central neuromodulators in gastroenterology and gastropsychology. Focus on irritable bowel syndrome

Abstract. Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common disorders of the gut-brain interaction characterized by abdominal pain and changes in the frequency or form of bowel movements. The high prevalence of anxiety and depressive disorders among patients with IBS emphasizes the key role of the gut-brain axis in the pathogenesis of the disease, however, recommendations for the use of central neuromodulators in the comprehensive treatment of this condition are not widespread enough. In wartime conditions in Ukraine, understanding the mechanisms by which neuromodulators influence various manifestations of IBS and correct use of these drugs are extremely important for practicing physicians, regardless of the level of care. The purpose of this review is to summarize current data on the pharmacology of central neuromodulators and their effect on gastrointestinal function; to examine the main mechanisms of their action, possible side effects and principles of individualized drug selection depending on the predominant symptoms in patients with IBS. A review of modern publications on the pathogenesis of IBS and the mechanisms by which neuromodulators influence its manifestations, the practice of their use in the treatment of IBS and chronic abdominal pain was conducted. In total, 43 publications from 1994 to 2024 were reviewed. Central neuromodulators have a complex mechanism of action. The choice of a central neuromodulator for the treatment

of IBS depends on its pharmacological properties and main symptoms. The first line of therapy for pain management in IBS is tricyclic antidepressants, while serotonin reuptake inhibitors should be prescribed in case of predominance of anxiety symptoms. When selecting a neuromodulator, it is necessary to take into account the dominant nature of intestinal disorders: different groups of drugs can help with constipation, but cause diarrhea or have the opposite effect. Clinical response may be seen within 6–8 weeks, but long-term treatment (6–12 months) is usually required to prevent relapse after response to therapy. Augmentation therapy may be useful if the first drug is insufficient or associated with side effects. Augmenting strategies may include an atypical antipsychotic or behavioral therapy targeting the gut-brain axis. When central neuromodulators are discontinued, the dose should be gradually tapered over 4 weeks, and sometimes longer if withdrawal symptoms occur. Thus, neuromodulator therapy is an effective component of a multifactorial treatment for IBS and other disorders of the gut-brain interaction. A rational approach to drug selection based on the predominant symptoms, psychiatric comorbidity, and safety profile can improve clinical efficacy and quality of life.

Keywords: irritable bowel syndrome; gut-brain axis; tricyclic antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; gastropsychology

Степанов Ю.М.¹, Завгородня Н.Ю.¹, Власова О.М.²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Гепатоцелюлярна карцинома: сучасні аспекти міждисциплінарного менеджменту. Частина 2. Лікування та профілактика

Резюме. Гепатоцелюлярна карцинома залишається однією з найпоширеніших причин онкологічної смертності у світі та є типовим ускладненням хронічних захворювань печінки. Складна взаємодія особливостей пухлинного росту, функціональної здатності печінки, коморбідності, факторів зовнішнього середовища зумовлює необхідність комплексного мультидисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів. Водночас сучасні стратегії лікування і профілактики гепатоцелюлярної карциноми мають ґрунтуватися на інтеграції клінічних, лабораторних та інструментальних даних. В оглядовій статті узагальнено сучасні підходи до лікування і профілактики гепатоцелюлярної карциноми з акцентом на міждисциплінарному підході до схвалення клінічних рішень. Пошук літературних джерел здійснювали в базах даних PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Google Scholar, EMBASE, Web of Knowledge Science Citation Index, BIOSIS з використанням ключових слів, що стосуються лікування, профілактики та прогнозу гепатоцелюлярної карциноми. До аналізу включали оглядові статті, настанови міжнародних професійних товариств і результати ключових клінічних досліджень, опубліковані переважно протягом останніх п'яти років. В огляді подані принципи стадіювання захворювання, способи оцінки функціонального резерву печінки й загального стану пацієнта, окреслено роль мультидисциплінарної команди у виборі лікувальної тактики. Детально розглянуто показання до хірургічного лікування, застосування локорегіонарних методів і системної терапії, висвітлено еволюцію системного лікування від таргетних препаратів до сучасної комбінованої імунотерапії. Окремий розділ присвячено стратегіям профілактики гепатоцелюлярної карциноми, включно з імунпрофілактикою, контролем за ефективністю лікування хронічних вірусних гепатитів, зменшенням впливу токсичних і метаболічних чинників і спостереженням після радикального лікування. Отже, комплексний підхід до лікування і профілактики гепатоцелюлярної карциноми дозволяє покращити виживаність і якість життя пацієнтів, а також зменшити ризик рецидиву захворювання.

Ключові слова: гепатоцелюлярна карцинома; мультидисциплінарний підхід; BCLC; системна терапія; імунотерапія; профілактика; огляд

Вступ

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є одним з найпоширеніших злоякісних новоутворень і провідною причиною смертності серед пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки [1]. Переважна більшість випадків ГЦК розвиваються на тлі фіброзу і цирозу, пов'язаних із хронічними вірусними гепатитами В і С, метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП), алкогольним ураженням

печінки або їх поєднанням, що визначає складність ведення таких пацієнтів й обумовлює необхідність персоналізованого, багатовекторного терапевтичного підходу [2]. При створенні програм лікування хворих з ГЦК важливо враховувати численні фактори, пов'язані і з пухлиною, і з пацієнтом, кожен з яких має вплив на прогноз ефективності лікування. Хірургічні методи, зокрема резекція та трансплантація печінки, залишаються найкращими варіантами радикального лікуван-

ня на ранніх стадіях, але, на жаль, у значної кількості пацієнтів з ГЦК захворювання діагностується значно пізніше, що вимагає застосування локорегіонарної або системної терапії. Водночас упровадження інгібіторів контрольних точок імунної відповіді (immune checkpoint inhibitors — ICI) останніми роками сприяло пролонгації виживання пацієнтів з метастатичним поширенням ГЦК і дозволило значно розширити можливості як паліативного, так і радикального лікування [1]. З огляду на мультифакторність природи захворювання, різноманітність фенотипових проявів і мультимодальність терапевтичних опцій, оптимальним для пацієнтів з ГЦК є створення мультидисциплінарного середовища, де хірурги, онкологи, інтервенційні радіологи, гепатологи та інші спеціалісти співпрацюють для досягнення найкращих результатів. Паралельно з удосконаленням терапевтичних стратегій ключового значення набувають ефективні програми профілактики, оскільки вони демонструють здатність суттєво знизити частку вперше діагностованих пізніх стадій ГЦК і покращити загальний прогноз щодо виживаності хворих [3].

Метою даного огляду стала систематизація та виклад актуальних стратегій менеджменту ГЦК, зокрема критеріїв відбору для радикального лікування, сучасних схем системної терапії, способів первинної, вторинної та третинної профілактики з акцентом на інтегральну роль мультидисциплінарного підходу в контексті рекомендацій EASL 2025 року. Для підготовки огляду було проведено систематизований пошук літератури за останні п'ять років у базах даних PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Google Scholar, EMBASE, Web of Knowledge Science Citation Index, BIOSIS. Використано комбінації ключових слів: “hepatocellular carcinoma”, “BCLC”, “systemic therapy”, “locoregional therapy”, “immunotherapy”, “prevention”, “surveillance”, “HBV vaccination”, “antiviral therapy”.

Для забезпечення актуальності поданого матеріалу до аналізу включено джерела високого рівня доказовості: рандомізовані дослідження, метааналізи, клінічні рекомендації та великі когортні спостереження. Окремі графічні матеріали статті були створені з використанням інструментів штучного інтелекту (Gemini, Google) і доопрацьовані авторами відповідно до наукових і редакційних стандартів.

Мультидисциплінарний підхід до лікування

Ефективне лікування пацієнтів з ГЦК вимагає узгоджених дій команди висококваліфікованих спеціалістів і забезпечення реалізації координованого мультидисциплінарного підходу. Систематичний огляд досліджень, присвячених стратегіям лікування ГЦК, продемонстрував зв'язок організації багатопрофільної допомоги з поліпшенням загальної виживаності хворих [4] і збільшенням імовірності отримання радикального лікування [5]. Зазвичай основою для визначення тактики лікування виступають характеристики пухлини, але у випадку ГЦК повинна бути врахована значна кількість інших чинників, зокрема функціональний резерв печінки, загальний стан пацієнта, стадія захворювання, не менш важливим є рівень експертності установи, переконання пацієнтів, що робить процес прийняття клінічних рішень доволі складним (рис. 1) [6]. І навіть більше, різноманітність терапевтичних опцій у кожному конкретному випадку часто диктує необхідність створення індивідуальних сценаріїв лікування та спостереження.

Роль мультидисциплінарної команди полягає в підтвердженні діагнозу та стадіюванні ГЦК при первинному зверненні, визначенні можливості радикального лікування і його виду, розробці персоналізованого плану лікування [8]. Перехід від куративних (резекція, трансплантація, абляція) до паліативних або контролюючих (локорегіонарна і системна терапія) методів лікування

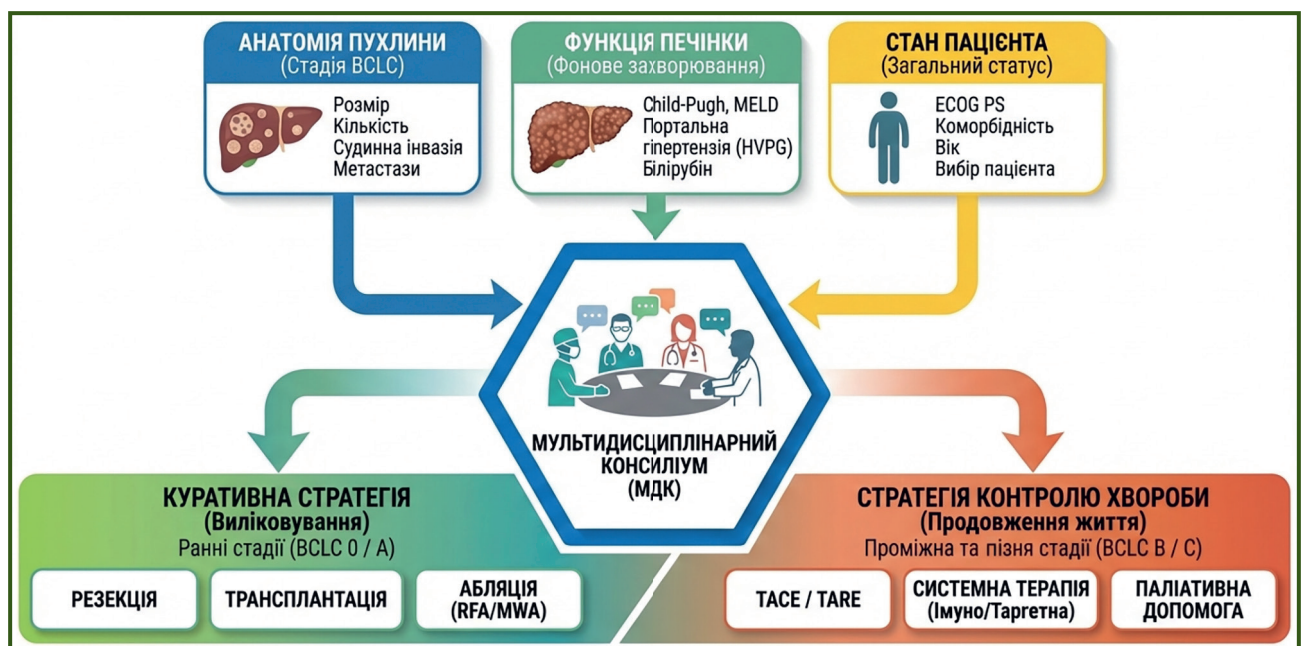


Рисунок 1 — Інтегрована модель мультидисциплінарного прийняття рішень при виборі тактики лікування гепатоцелюлярної карциноми

відбувається, коли ГЦК прогресує до проміжної або пізньої стадії (BCLC B/C) або коли радикальне лікування неможливо провести через незадовільний стан пацієнта чи функції печінки.

Мультидисциплінарна допомога важлива не лише при первинному зверненні, але й протягом усього часу спостереження за пацієнтом, експертна оцінка є також обов'язковою при очікуваних змінах цілей лікування. Усі прийняті мультидисциплінарною командою рішення мають бути задокументовані для забезпечення узгодженості й послідовності в наданні допомоги. Важливою частиною процесу прийняття рішень повинні бути також переконання пацієнтів [9]. Отже, мультидисциплінарна допомога забезпечує використання найбільш доцільних та ефективних методів лікування для кожного пацієнта, що особливо важливо для такого складного захворювання, яким є ГЦК. Крім того, ця стратегія забезпечує швидку і скоординовану адаптацію плану лікування до змін клінічної ситуації, зокрема трансформацію траєкторії пацієнта між різними етапами лікування.

Первинне обстеження

В основі первинного обстеження пацієнтів з підтвердженою ГЦК лежить мультипараметрична оцінка, яка поєднує вивчення клініко-анамнестичних даних, спадкового анамнезу, оцінку наявності супутніх захворювань, проведення додаткових тестів для уточнення етіології захворювання печінки, зокрема визначення маркерів вірусних гепатитів В, С, оцінку функціонального стану печінки, візуалізацію метастатичного ураження. Рекомендовано визначати вірусне навантаження в пацієнтів з позитивними серологічними маркерами HBV- і HCV-інфекції та розглядати доцільність антивірусної терапії при позитивних ПЛР-тестах із залученням гепатолога/гастроентеролога/інфекціоніста [10].

Оцінка функції печінки

Оцінка функціонального стану печінки є важливим етапом первинного обстеження пацієнтів із підозрою на ГЦК, оскільки вона безпосередньо впливає на стадіювання, вибір методу лікування та прогноз виживаності. Клінічна оцінка враховує наявність жовтяниці, асцити, печінкової енцефалопатії, ознак портальної гіпертензії, передбачає об'єктивне оцінювання нутритивного статусу, загального рівня фізичної активності. Біохімічне тестування функціонального стану печінки включає визначення рівнів білірубину, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, визначення протромбінового часу, міжнародного нормалізованого співвідношення, альбуміну і рівня тромбоцитів. Для оцінки функціональної резервної здатності печінки в пацієнтів з цирозом традиційно використовується шкала Child-Pugh, яка враховує лабораторні показники, такі як рівень сироваткового альбуміну, білірубину, протромбіновий час, а також наявність енцефалопатії та асцити [11]. Перевагами шкали Child-Pugh є включення клінічних параметрів і простота виконання, за шкалою функціональний стан печінки оцінюється як компенсований (клас А) або декомпенсований (класи В і С). Продемонстровано, що

шкала Child-Pugh є потужним предиктором смертності після хірургічного лікування ГЦК [12, 13], ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності [14], виживаності при системній терапії [15] і загальної виживаності [16].

Альтернативою шкалі Child-Pugh є шкала ALBI (Albumin-Bilirubin index — альбумин-білірубіновий індекс), що була розроблена шляхом об'єднання всіх 5 оригінальних компонентів шкали Child-Pugh у багатовимірну модель [17]. Її перевагою є врахування лише об'єктивних критеріїв (рівнів сироваткового білірубину й альбуміну). Прогностичне значення ALBI продемонстровано для всіх видів лікування ГЦК [18].

Модель для оцінки термінальної стадії хвороби печінки (the Model for End-Stage Liver Disease — MELD) була розроблена у 2000 році у клініці Мейо для прогнозування тримісячної смертності після процедури транс'югулярного внутрішньопечінкового портосистемного шунтування (transjugular intrahepatic porto-systemic shunt — TIPS) [19]. Модель спирається на об'єктивні й стандартизовані лабораторні тести і розраховується за формулою: $MELD = 3,78 \times \ln(\text{білірубін, мг/дл}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{креатинін, мг/дл}) + 6,43$ [20]. Оскільки було з'ясовано, що виживання переважно визначається тяжкістю основного захворювання печінки, було висунуто гіпотезу, що MELD можна використовувати як прогностичний показник у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки на пізніх стадіях [21]. Згодом система довела свою універсальність, була валідована в різних когортах пацієнтів з різним ступенем тяжкості захворювань печінки і визнана основним інструментом для пріоритезації кандидатів на трансплантацію печінки в США і багатьох країнах Європи [22]. Продемонстровано, що MELD може передбачити смертність, захворюваність і довгострокове виживання в пацієнтів з ГЦК після резекції печінки [23]. Шкала MELD використовується для оцінки функціонального стану печінки в осіб віком 12 років і старших, типовий діапазон MELD коливається від 6 до 40, де більш високий бал вказує на вищий ризик смертності (табл. 1) [24]. Низький ризик (MELD1) свідчить про відносно стабільний стан печінки, помірний (MELD2) — про потребу ретельного спостереження з оцінкою можливості трансплантації, високий ризик (MELD3-5) — про необхідність термінової трансплантації.

Тест з індоціаніновим зеленим (indocyanine green — ICG), який характеризує печінковий кровотік та екскреторну здатність гепатоцитів шляхом оцінки швидкості зникнення водорозчинного барвника з плазми (plasma

Таблиця 1 — Інтерпретація даних MELD

MELD	Тримісячна смертність, %	Клас
< 9	1,9–3,7	1
10–19	6–20	2
20–29	19,6–45,5	3
30–39	52,6–74,5	4
> 40	71–100	5

disappearance rate — PDR) і відсотка барвника, що залишився в плазмі через 15 хв після введення (ICG-R15 — retention at 15 min), є ключовим інструментом для прогнозування ризику післяопераційних ускладнень [25], визначення обсягу резекції [26] у країнах Азії. При інтерпретації результатів слід враховувати чутливість тесту до впливу зовнішніх факторів (жовтяниця/холестаз, підвищення білірубіну, печінкова гіперперфузія), які можуть занижувати кліренс барвника [27].

Візуалізація позапечінкового метастазування

Позапечінкове метастазування зустрічається в третині пацієнтів з ГЦК і пов'язане з несприятливим прогнозом [28]. Типовою локалізацією екстрапечінкових метастазів ГЦК є легені (55 %), регіонарні й абдоминальні лімфатичні вузли (53 %), кістки (28 %) і надниркові залози (11 %) [29]. Метастази ГЦК у головний мозок є рідкісними, зустрічаються приблизно в 1 % пацієнтів, що може обумовлюватись низьким афінитетом до центральної нервової системи, швидким перебігом захворювання і коротким періодом виживаності пацієнтів [30]. Перитонеальна дисемінація ГЦК зазвичай проявляється у вигляді багаточисельних уражень, ізольовані тазові метастази є достатньо рідкісними [31]. Для виключення позапечінкового метастазування рекомендується проведення комп'ютерної томографії грудної клітки, остеосцинтиграфії і/або додаткових обстежень кісток, мультифазної контрастної КТ або КТ/МРТ черевної порожнини, КТ/МРТ органів малого таза.

Оцінювання загального стану пацієнта

Шкала для оцінки загального стану пацієнта (Performance Status — PS) була стандартизована й популяризована Східною кооперативною онкологічною групою (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) для уніфікації критеріїв оцінки стану пацієнтів, які беруть участь у клінічних випробуваннях хіміотерапії [32]. На сьогодні ECOG PS стала основним інструментом, який використовується в онкології та гепатології для об'єктивної оцінки рівня функціональних обмежень пацієнта, спричинених захворюванням та його симптомами [33]. Шкала має шість рівнів, від 0 до 5, де вищий бал вказує на більш значні функціональні обмеження (табл. 2).

Стадіювання

У веденні пацієнтів із ГЦК стадіювання має на меті визначення прогнозу й оптимальної терапевтичної стратегії. На відміну від більшості солідних пухлин, при ГЦК співіснування двох небезпечних для життя станів, таких як рак і цироз, ускладнює прогностичні оцінки. Основними факторами, що впливають на прогноз у пацієнтів з ГЦК, є характеристики пухлини (розміри, кількість, судинна інвазія, метастазування, швидкість зростання), функціональний стан печінки й загальний стан здоров'я пацієнта. Визнана стандартом стадіювання в онкології система TNM при ГЦК має певні обмеження, зокрема потребує морфологічної оцінки мікросудинної інвазії, яка стає можливою лише у випадках хірургічного лікування, має низьку прогностичну цінність і не враховує функціональний стан печінки. З численних створених систем стадіювання класифікація Барселонської клініки з лікування раку печінки (Barcelona Clinic Liver Cancer — BCLC) схвалена EASL/AASLD, широко використовується в країнах Європи та Північної Америки й імплементована в українські стандарти надання допомоги хворим з ГЦК [34, 35]. Згідно з BCLC виділяють п'ять стадій ГЦК (0, A, B, C і D), система надає прогноз середньої тривалості життя та алгоритм вибору методу лікування відповідно до стадії (рис. 2).

Система валідована в різних географічних регіонах, її ефективність підтверджена в проспективних дослідженнях [37], визнана її придатність для прогнозування ефективності трансплантації печінки або радіочастотної абляції [38]. Розроблена і валідована система BCLC подає ECOG PS як один із трьох ключових параметрів, які визначають стадію ГЦК і, відповідно, рекомендовану лікувальну тактику. Нижчий бал ECOG PS корелює з кращою виживаністю і переносимістю агресивного лікування, у той час як пацієнти з ECOG PS 3–4 мають низьку очікувану виживаність незалежно від агресивності терапії, тому для них рекомендована найкраща підтримуюча/паліативна допомога (Best Supportive Care — BSC). Пацієнти з ГЦК на початковій і ранній стадії є потенційними кандидатами на радикальне лікування, включно з трансплантацією печінки, локальною абляцією або хірургічною резекцією. Пацієнтам з ГЦК

Таблиця 2 — Оцінка функціонального стану за шкалою ECOG PS

Бали	Опис загального стану пацієнта	Клінічна інтерпретація
0	Цілком активний — здатний виконувати всі звичайні дії без обмежень	Здоровий пацієнт, здатний до повної мобільності та роботи
1	Обмежений у важких фізичних навантаженнях — здатний виконувати легку або сидячу роботу (наприклад, офісну)	Амбулаторний пацієнт, здатний до самообслуговування
2	Здатний до самообслуговування, але нездатний виконувати будь-яку роботу — проводить у вертикальному положенні (ходіння, сидіння) понад 50 % денного часу	Пацієнт може мати помірну симптоматику
3	Здатний лише до обмеженого самообслуговування — проводить понад 50 % денного часу в ліжку або кріслі	Потребує значної допомоги
4	Повністю нездатний до самообслуговування — прикутий до ліжка або крісла	Тяжкий, немобільний пацієнт
5	Мертвий	Не застосовується до живих пацієнтів

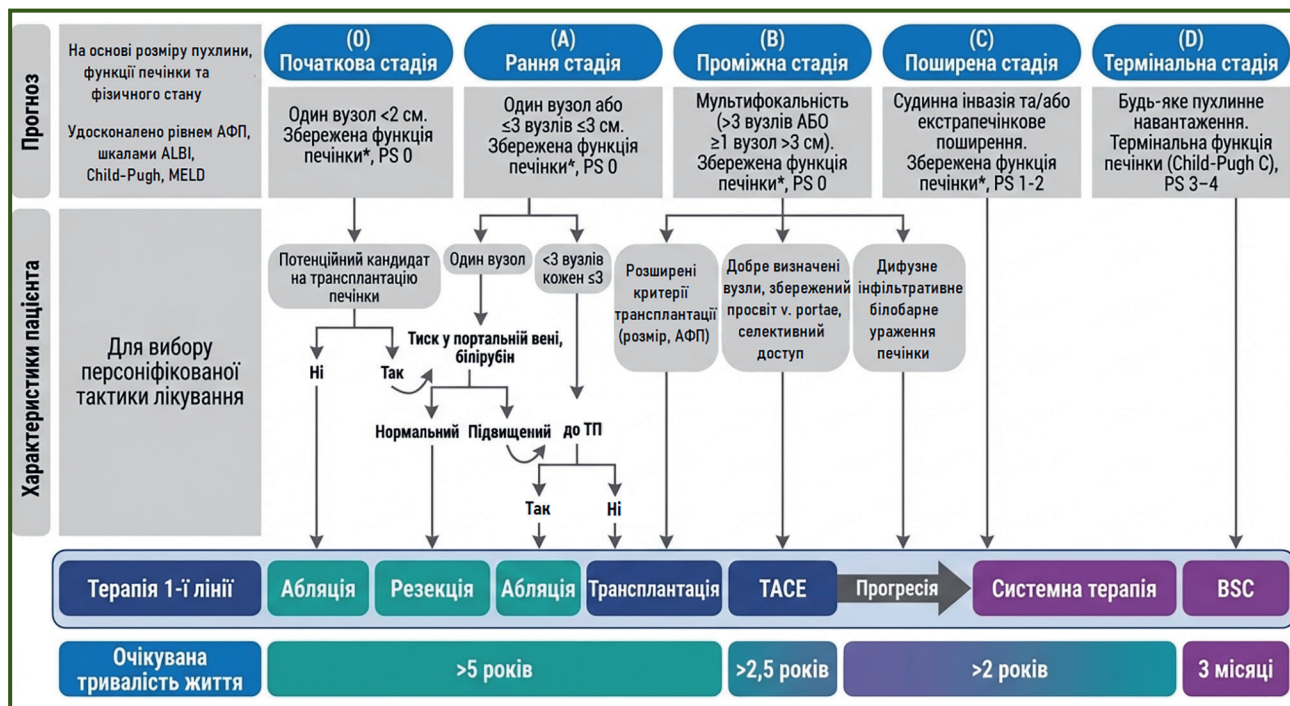


Рисунок 2 — Оновлена система стадіювання ГЦК BCLC 2022 року [36]

проміжної стадії рекомендовано проведення локорегіонарної терапії, такої як трансартеріальна хіміоемболізація (TACE), трансартеріальна радіоемболізація (TARE). Основним методом лікування пацієнтів з ГЦК на пізній стадії є системна терапія. У пацієнтів з декомпенованим цирозом варіанти лікування фактично обмежуються трансплантацією печінки, у той час як пацієнтам з компенсованим захворюванням печінки потенційно доступні кілька варіантів лікування [39]. У версії BCLC 2022 року впроваджено уточнення проміжної (B) стадії з визначенням трьох підгруп, що відрізняються за рівнем пухлинного навантаження і рекомендованим лікуванням [40], BCLC 2025 року конкретизує поняття «мультифокальність» при BCLCB кількістю вузлів понад 3 або розмірами хоча б одного вузла понад 3 см [41]. Крім того, BCLC деталізує розділ клінічного прийняття рішень, який враховує концепції зміни стратегії лікування залежно від відповіді на лікування і невиліковного прогресування.

Стадіювання за BCLC повинно виконуватись у рамках консиліуму мультидисциплінарної команди, що дозволяє інтегрувати дані візуалізації, лабораторних і гістологічних досліджень, визначати можливості зміни стадії залежно від відповіді на лікування, коригувати стадію у складних або сумнівних випадках. Перегляд BCLC 2025 року вводить концепцію CUSE для підтримки пацієнт-орієнтованої системи прийняття рішень, яка інтегрує чотири виміри: складність (Complexity), обумовлену багатофакторністю захворювання та варіабельністю лікування; невизначеність (Uncertainty), пов'язану з неоднозначністю прогнозу і відсутністю чітких доказів; суб'єктивність (Subjectivity) через мінливість уподобань і різноманітність інтерпретацій; емоції (Emotion), зумовлені попереднім досвідом та особистими переконаннями, — з контекстуальними

факторами, такими як цінності, правила і можливості системи охорони здоров'я [41]. Такий підхід дозволяє перетворити неминучі сумніви на консолідоване клінічне рішення, яке передбачає: 1) визначення цілей лікування для конкретного пацієнта (контроль прогресування пухлини, пролонгація безрецидивного періоду тощо); 2) оцінку сильних і слабких сторін кожного з варіантів лікування з урахуванням наявності чи відсутності доказів; 3) узгодження обраного варіанта з наявністю супутніх захворювань, онкологічним ризиком, а також цінностями й переконаннями пацієнта; 4) визнання обмежень реальної клінічної практики; 5) створення персонального плану лікування і спостереження з адаптацією до нових даних або потреб.

Хірургічне лікування

Хірургічне втручання є основним способом радикального лікування ГЦК: резекція та трансплантація печінки демонструють 5-річну виживаність 60 % і вище у відібраних кандидатів [42].

Резекція печінки

Хірургічна резекція демонструє найкращі результати при лікуванні ГЦК, що виникає в нециротичній печінці. Відсутність ознак судинної інвазії або позапечінкових метастазів є основною умовою вибору резекції як опції лікування поодинокого вузла ГЦК незалежно від його розміру. Показання до резекції ГЦК при цирозі повинні базуватися на мультипараметричній оцінці функції печінки, наявності портальної гіпертензії, обсязі гепатектомії, очікуваному об'ємі майбутнього залишку печінки, загальному стані й супутніх захворюваннях пацієнта (рис. 3) [7]. Кінцевою метою є забезпечення пері- та післяопераційної смертності нижче за 3 % і морбідності нижче за 20 %.

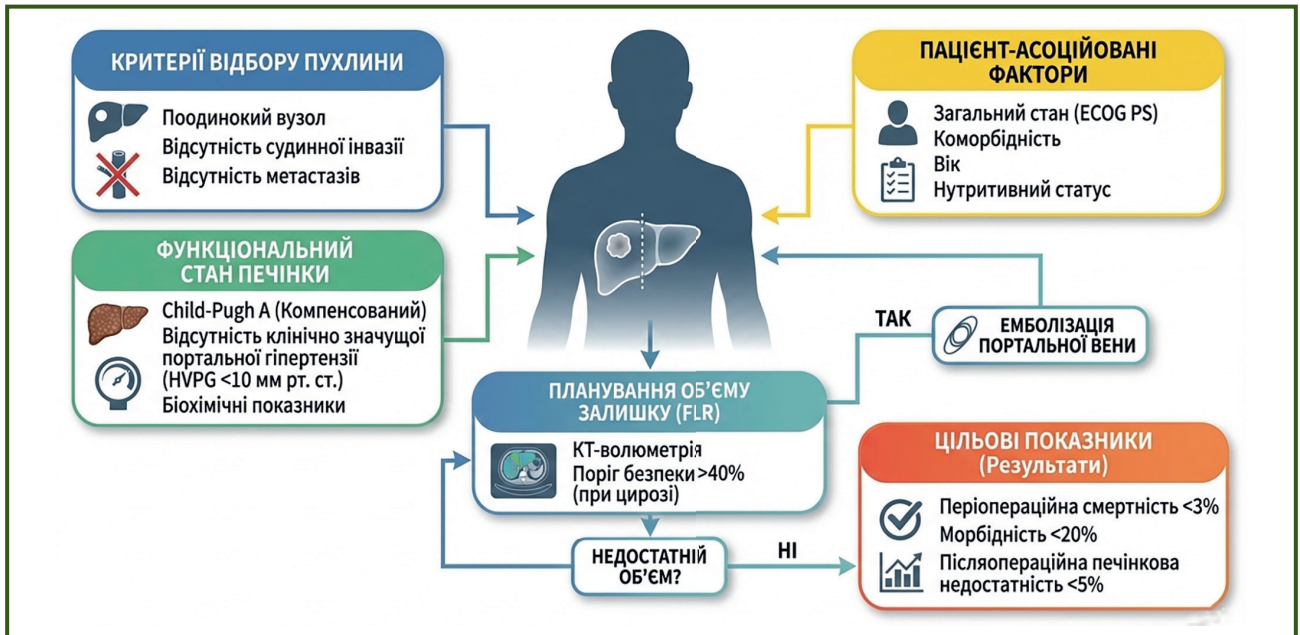


Рисунок 3 — Мультипараметрична передопераційна оцінка при плануванні резекції печінки

Критеріями відбору для резекції печінки вважаються: 1) відсутність метастатичного ураження; 2) компенсований цироз (Child-Pugh A); 3) відсутність клінічно значущої портальної гіпертензії, яка визначається як градієнт печінкового венозного тиску ≥ 10 мм рт.ст./мм³ і пов'язана з клінічно значущою спленомегалією; 4) адекватний об'єм залишкової печінки. Портальна гіпертензія є основним предиктором розвитку післяопераційної печінкової недостатності, періопераційної смертності й довгострокового виживання, клінічно значущу портальну гіпертензію та цироз печінки класу B за класифікацією Child-Pugh вважають абсолютним протипоказанням щодо великих резекцій (> 2 сегменти), водночас обмежені резекції з використанням мініінвазивних технологій не супроводжуються зростанням частоти післяопераційних ускладнень у пацієнтів із клінічно значущою портальною гіпертензією [43]. Для пацієнтів з компенсованим цирозом і відсутністю портальної гіпертензії залишковий об'єм печінки понад 40 % є порогом безпечної резекції, в інших випадках може застосовува-

тися передопераційна емболізація портальної вени для індукції гіпертрофії майбутнього залишку. Рецидив ГЦК розвивається більше ніж у половини пацієнтів після хірургічної резекції, переважно протягом 2 років, однак резекція забезпечує довгострокове виживання шляхом раннього виявлення і лікування рецидиву пухлини [6].

Трансплантація печінки

Трансплантація теоретично є ідеальним методом лікування, оскільки не лише видаляє пухлину, але й відновлює стан печінки, усуваючи ризик рецидиву хронічного захворювання. Проте рецидиви ГЦК зустрічаються навіть після трансплантації, і прогноз у випадках рецидиву є несприятливим [44]. Трансплантація показана пацієнтам з ранньою стадією ГЦК (BCLC A), непридатним для виконання резекції через недостатній функціональний резерв печінки (зокрема, Child-Pugh B/C або клінічно значущу портальну гіпертензію), несприятливу локалізацію пухлини або наявність первинних захворювань, що вимагають трансплантації (рис. 4).

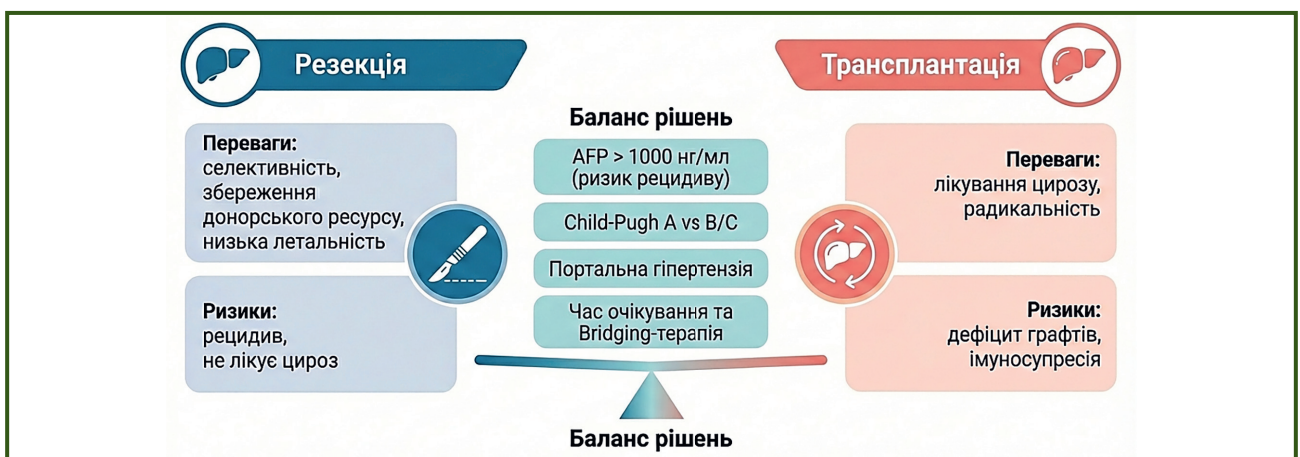


Рисунок 4 — Структура прийняття хірургічних рішень для пацієнтів з ГЦК [7]

Міланські критерії стали еталоном для селекції кандидатів на трансплантацію з точки зору морфології пухлини і були включені до багатьох національних систем трансплантації [45]. Водночас численні центри по всьому світу проводили трансплантацію у пацієнтів з ГЦК з більшим пухлинним навантаженням, ніж дозволено Міланськими критеріями, і помірно їх розширили, додавши біологічні маркери пухлини й динамічну відповідь на передтрансплантаційне лікування [46]. Так, рівень альфа-фетопротейну, який перевищує 1000 нг/мл, асоціюється з високим ризиком мікросудинної інвазії та високим ризиком рецидиву після трансплантації [47]. Використання розширених критеріїв, у свою чергу, збільшило рівень рецидивів ГЦК, створивши так звану парадигму MetroTicket, яка стверджує, що чим довша поїздка (пухлинне навантаження до трансплантації), тим вища ціна квитка (імовірність рецидиву ГЦК) [48]. На сьогодні найпоширенішими моделями відбору до трансплантації, окрім Міланських, є критерії Університету Каліфорнії в Сан-Франциско (UCSF), up-to-seven (UPTS), французький альфа-фетопротейн (AFP) і MetroTicket 2.0 (MT2) (табл. 3). Показано, що MT2 асоціюється з найкращими показниками 1- і 3-річної загальної виживаності, тоді як Міланські критерії — з найкращими показниками 5-річної загальної виживаності [48].

Принцип «зниження стадії» (downstaging), який передбачає використання локорегіонарної терапії для зменшення розміру і кількості пухлин і використовується для приведення ГЦК у відповідність до критеріїв трансплантації, асоціюється з подібними до Міланських критеріїв рівнями виживаності [54]. Основним обмеженням у застосуванні трансплантації печінки при ГЦК є тривалий час очікування процедури, що призводить до виключення зі списку до 25 % пацієнтів через про-

гресування пухлини [55]. Стратегії мінімізації відсіву пацієнтів з листа очікування включають використання неoad’ювантної, зокрема перехідної (bridging), терапії і передбачають переважно локорегіонарні методи [56].

Локорегіонарна терапія

Локорегіонарні втручання (абляція, трансартеріальні процедури, локальна променева терапія) можуть бути застосовані як опції радикального лікування для малих уражень, як заходи контролю в проміжних/поширених стадіях (BCLC B/C), а також як перехідна або терапія «зниження стадії» перед трансплантацією.

Абляція

Черезшкірна локальна абляція є альтернативним щодо хірургічного втручання радикальним методом лікування в пацієнтів з початковою або ранньою стадією ГЦК. Радіочастотна (radiofrequency ablation — RFA) та мікрохвильова абляція (microwave ablation — MWA) демонструють 5-річну виживаність, зіставну з виживаністю після хірургічної резекції для пухлин розміром до 2 см [39], загальна 3-річна виживаність становить 76 % для пухлин менше за 3 см. Оптимальним є застосування абляції до солітарних пухлин розміром до 3 см, можливе її застосування до пухлин розміром до 5 см або до 3 вузлів розміром до 3 см кожен за умови технічної можливості повного руйнування. Можливість та ефективність проведення абляції визначається локалізацією пухлини, оскільки вона має бути доступною для точного введення електрода без ризику пошкодження великих судин, жовчних проток або суміжних органів. Так званий ефект теплової пастки обмежує ефективність RFA для пухлин, розташованих близько до великих судин. MWA визнана кращим варіантом для пацієнтів з підвищеним ризиком

Таблиця 3 — Критерії та моделі відбору на трансплантацію печінки

Критерії	Рік	Характеристика	Загальна виживаність	Посилання
Міланські	1996	Солітарне ураження ≤ 5 см або до трьох окремих уражень, жодне з яких не перевищує 3 см, без грубої судинної інвазії або регіонарних вузлових чи віддалених метастазів	75 % (4 роки)	[49]
Каліфорнійського університету Сан-Франциско (UCSF)	2001	Солітарна пухлина ≤ 6,5 см або ≤ 3 вузлики з найбільшим ураженням ≤ 4,5 см і загальним діаметром ≤ 8 см	–	[50]
Up-to-seven (UPTS)	2009	Сумарна кількість пухлин і розмір найбільшої пухлини ≤ 7 без мікросудинної інвазії	71,2 % (5 років)	[51]
Французький альфа-фетопротейн (AFP)	2012	Найбільший діаметр пухлини (< 3 см = 0 балів; 3–6 см = 1 бал; > 6 = 4 бали)	67,8 % (5 років)	[52]
		Кількість уражень (1–3 = 0 балів і > 4 = 2 бали)		
		Рівень АФП (< 100 нг/мл = 0 балів; 100–1000 нг/мл = 2 бали; > 1000 нг/мл = 3 бали)		
		Сума балів ≤ 2		
MetroTicket 2 (MT2)	2018	Кількість уражень + розмір найбільшого ураження (см) < 7 та АФП < 200 нг/мл, або	78 % (5 років)	[53]
		Кількість уражень + розмір найбільшого ураження (см) < 5 та АФП < 400 нг/мл, або		
		Кількість уражень + розмір найбільшого ураження (см) < 4 та АФП < 1000 нг/мл		

рецидиву ГЦК або розташуванням пухлини поблизу великих кровоносних судин завдяки здатності долати ефект теплопоглинання кровотоку [57]. Пацієнтами зі скомпрометованою функцією печінки абляція переноситься краще, ніж резекція. Численні метааналізи й систематичні огляди продемонстрували подібність показників загальної смертності в групах хірургічного (резекція) і локального (абляція) лікування, водночас у групі RFA спостерігається більше місцевих рецидивів, але менше побічних ефектів, тоді як у хірургічній групі кількість серйозних побічних ефектів і тривалість перебування в лікарні була більшою [58]. Загалом у більшості випадків хірургічна резекція та термічна абляція скоріше доповнюють одна одну, а не конкурують між собою.

Трансартеріальна хіміоемболізація (transarterial chemoembolization — TACE)

TACE є стандартом лікування для проміжної стадії ГЦК (BCLC B). Процедура передбачає селективну доставку хімотерапевтичних препаратів безпосередньо в пухлину через печінкову артерію з подальшою емболізацією, що спричиняє ішемічний некроз. Розрізняють конвенційну трансартеріальну хіміоемболізацію (сTACE), емболізацію без хімотерапії (TAE) і з використанням гранул (DEB-TACE). Метааналіз, що включив 1449 пацієнтів із чотирьох рандомізованих і восьми обсерваційних досліджень, продемонстрував відсутність переваги DEB-TACE над сTACE з точки зору відповіді пухлини та виживаності [59]. Вища вартість DEB-TACE порівняно з сTACE компенсується коротшим перебуванням у лікарні та кращою якістю життя [60].

Оптимальним кандидатом для внутрішньоартеріальної терапії є пацієнт зі збереженим загальним станом (категорія ECOG 0–1), обмеженим пухлинним навантаженням (окремий вузлик < 7 см, кількість вузлів менше ніж чотири), артеріалізованою пухлиною та збереженою функцією печінки (клас A або B7 за шкалою Child-Pugh без асцити). Інтраартеріальна емболізація розглядається як «мостова» терапія для пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, а також як первинне лікування на ранніх стадіях захворювання в пацієнтів, яким хірургічне або абляційне лікування не підходить через супутні захворювання або характеристики пухлини. Не слід застосовувати TACE пацієнтам з декомпенсованою хворобою печінки, прогресуючою дисфункцією нирок, макроскопічною судинною інвазією або позапечінковим поширенням.

Трансартеріальна радіоемболізація (transarterial radioembolization — TARE) або селективна внутрішня радіаційна терапія (selective internal radiation therapy — SIRT)

TARE/SIRT — способи локорегіонарного лікування, які передбачають введення мікросфер, що містять радіоізотоп ітрію-90, у пухлину, що призводить до створення високої дози опромінення всередині пухлини. У березні 2021 року NICE рекомендовано використовувати SIRT для лікування неоперабельної поширеної ГЦК у дорослих пацієнтів з компенсованим хронічним захворюванням печінки (Child-Pugh A), коли тради-

ційна трансартеріальна терапія є недоцільною. TARE/SIRT є альтернативою для пацієнтів з великим об'ємом ураження (великі (> 7 см) або мультифокальні пухлини). Радіоемболізація ефективна при ГЦК з локалізованою інвазією портальної вени в пацієнтів зі збереженою функцією печінки [61]. Серед пацієнтів з різними стадіями ГЦК (BCLC A–C) TARE/SIRT продемонструвала загальну виживаність, час до прогресування захворювання і радіологічну відповідь, подібні до таких при застосуванні інших методів лікування [62]. І навіть більше, TARE/SIRT може бути використана як метод зниження стадії лікування для пацієнтів із прогресуючою ГЦК, у яких тяжкість захворювання виходить за межі критеріїв трансплантації.

Системна терапія

Системна терапія є стандартом лікування для хворих з пізньою стадією ГЦК (BCLC C) і пацієнтів з екстрагепатичним поширенням або макросудинною інвазією, а також у випадках неефективності локорегіонарного лікування. Тривалий час ГЦК вважалась хіміорезистентною пухлиною, але в останнє десятиріччя системна терапія ГЦК зазнала кардинальних змін.

Інгібітори тирозинкінази (tyrosine kinase inhibitors — TKI)

Сорафеніб — мультитаргетний перорально активний низькомолекулярний TKI, який переважно впливає на Raf-кіназу і внутрішньоклітинну кіназу рецептора фактора росту судинного ендотелію (vascular endothelial growth factor receptor — VEGFR), став стандартом системної терапії для пацієнтів із прогресуючою ГЦК за результатами рандомізованого дослідження SHARP (NCT00105443), опублікованого у 2008 році [63]. Продемонстровано статистично значуще збільшення медіани загальної виживаності з 7,9 до 10,7 місяця в пацієнтів з неоперабельною ГЦК на тлі таргетної терапії сорафенібом. Ленватиніб — сучасний TKI, який інгібує кінази VEGFR1–VEGFR3, рецептора фактора росту фіброblastів 1–4, рецептора фактора росту тромбоцитів α , RET і KIT, був оцінений порівняно із сорафенібом у 954 пацієнтів з неоперабельною ГЦК без попередньої системної терапії в рандомізованому дослідженні REFLECT (NCT01761266) [64]. Ленватиніб продемонстрував подібний до сорафенібу показник загальної виживаності (13,6 місяця проти 12,3 місяця; OR 0,92; 95% CI 0,79–1,06), що дозволило рекомендувати його як альтернативний варіант першої лінії терапії. Інші TKI продемонстрували перевагу в виживаності порівняно з плацебо в пацієнтів, які раніше отримували сорафеніб. Так, у дослідженні RESORCE (NCT01774344) регорафеніб покращив показник загальної виживаності порівняно з плацебо (10,6 місяця проти 7,8 місяця відповідно; HR 0,63; 95% CI 0,50–0,79) [65]. Також було показано, що кабозантиніб подовжує загальну виживаність порівняно з плацебо у випадках прогресування захворювання після принаймні однієї лінії лікування, включно із застосуванням сорафенібу [66]. Водночас у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні REACH-2 (NCT02435433) рамуцирумаб — монокло-

нальне антитіло, що діє як прямий антагоніст VEGFR2, продемонстрував значущу клінічну ефективність у пацієнтів з поширеною ГЦК і рівнем АФП ≥ 400 нг/мл, які не отримували сорафеніб [67].

Імунотерапія

Інгібітори контрольних точок імунної відповіді (immune checkpoint inhibitors — ICI) стали новим класом препаратів системної терапії, який суттєво змінив парадигму лікування цього захворювання. На відміну від таргетних інгібіторів тирозинкінази, ICI спрямовані на реактивацію протипухлинного імунного нагляду шляхом блокади інгібуючих молекул, які пригнічують Т-клітинну відповідь. Перевагою таких препаратів є здатність індукувати тривалу і стійку клінічну відповідь, що спостерігається навіть у пацієнтів з поширеною ГЦК. Головними мішенями імунотерапії при ГЦК є білок запрограмованої клітинної смерті 1 (programmed cell death protein 1 — PD1), ліганд запрограмованої клітинної смерті 1 (programmed death-ligand 1 — PDL1) і цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 — CTLA4) — ключові молекули, що регулюють інтенсивність Т-клітинної активності. Перші свідчення ефективності імунотерапії були отримані в дослідженні CheckMate 040 (NCT01658878): відповідь на застосування ніволумабу становила 20 %, а медіана виживаності — 13 місяців [68].

Перша лінія лікування

За результатами дослідження IMbrave150 комбінація атезоліумаб (анти-PD-L1) + бевацизумаб (анти-VEGF) перевершила сорафеніб за показником загальної виживаності та виживаності без прогресування пухлини [69], що зробило її стандартом першої лінії лікування у настановах AASLD, EASL і Британської спілки гастроентерологів (рис. 5) [7, 34, 39].

Перевага режимів імунотерапії, зокрема подвійного пригнічення, була додатково підтверджена в рандомізованому клінічному дослідженні HIMALAYA (NCT03298451), яке продемонструвало значне покращання загальної виживаності в пацієнтів з неоперабельною ГЦК, які отримували режим STRIDE (тремеліумаб + дурвалумаб), порівняно з монотерапією сорафенібом, 5-річна виживаність становила 20 %, що зробило режим альтернативою терапії першої лінії [70].

На сьогодні триває активне вивчення інших комбінацій імунотерапії. Дослідження LEAP-002 (ленватиніб + пембролізумаб) не підтвердило покращання загальної виживаності й виживаності без прогресування порівняно з ленватинібом плюс плацебо [71]. Початкові результати дослідження CheckMate9DW продемонстрували, що комбінація іпіліумабу з ніволумабом привела до статистично значущого покращання загальної виживаності порівняно з ленватинібом або сорафенібом (23,7 місяця порівняно з 20,6 місяця відповідно (OR 0,79; 95% CI 0,65–0,96)) [72]. Крім того, у дослідженні CARES-310 (NCT03764293) камрелізумаб + ривоцераніб демонстрували клінічно значуще покращання виживаності порівняно з сорафенібом, що дає можливість застосовувати їх як новий варіант терапії першої лінії для неоперабельної ГЦК [73].

Глобальні стратегії профілактики ГЦК Первинна профілактика

Стратегії первинної профілактики мають величезний потенціал для економічно ефективного зниження захворюваності на ГЦК, оскільки захворювання має достатньо вивчені фактори ризику, що можуть бути модифіковані [74]. Результати дослідження Ping Li та співавт. (2025) демонструють, що 78,4 % випадків ГЦК можна запобігти за допомогою цілеспрямованих втручань [75]. ГЦК найчастіше розвивається на тлі хронічних



Рисунок 5 — Послідовність системної терапії пізніх стадій ГЦК [39]

захворювань печінки, зокрема вірусних гепатитів В і С, МАСХП та алкогольного ураження печінки, отже, основою первинної профілактики є запобігання розвитку цих захворювань та їх прогресування до цирозу, що є головним фактором ризику ГЦК, у загальній популяції (рис. 6) [76].

Імунопрофілактика і заходи з переривання вертикальної передачі HBV/HCV

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) проголосила за мету ліквідацію HBV-інфекції як загрози громадському здоров'ю до 2030 року в усьому світі, у тому числі за рахунок зниження поширеності HBsAg серед дітей віком від 5 років до рівня 0,1 % [77]. Найефективнішою формою первинної профілактики розвитку хронічної HBV-інфекції є вакцинація новонароджених. Так, упровадження національної програми вакцинації новонароджених у США призвело до зниження рівня інфікування з 9,6 на 100 000 осіб у 1982 році до 1,1 на 100 000 осіб у 2015 році [78]. Перша доза вакцини вводиться протягом 24 годин після народження і забезпечує повний захист понад 90 % немовлят, дітей і дорослих, які отримують всю серію вакцинації. Захворюваність на ГЦК у дітей/підлітків Тайваню після початку вакцинації зменшилася на 51 %, що призвело до зниження на 90 % смертності від ГЦК в осіб віком 5–29 років [79]. Не менше значення має запобігання передачі вірусу гепатиту В від матері до дитини (вертикальній трансмісії), оскільки цей шлях є домінантним у розвитку хронічної HBV-інфекції порівняно з горизонтальною передачею протягом життя [80]. Ризик зараження дитини від HBeAg-позитивної матері з високим рівнем віремії без застосування імуноглобуліну та противірусної терапії становить майже 15 % [80]. Скринінг на HBV-інфекцію є обов'язковим для всіх вагітних жінок, повторне серологічне обстеження слід провести перед пологами,

якщо вагітна жінка має високий ризик інфікування (інфікований партнер або члени сім'ї, ризиковані звички) [81]. Стандарт медичної допомоги дорослим з вірусним гепатитом В в Україні, затверджений у 2025 році, імплементує рекомендації ВООЗ з перипортальної профілактики HBV-інфікування, які обґрунтовують призначення тенофовіру HBsAg-позитивним вагітним жінкам з вірусним навантаженням $\geq 200\ 000$ МО/мл з 28 тижня вагітності до пологів [82, 83]. У випадках обмеженого доступу до кількісного визначення ДНК HBV рекомендовано тестування на HBeAg [84]. За рекомендаціями Центру контролю та профілактики захворювань США немовлятам, народженим жінками з HBV-інфекцією, проводиться пасивна імунізація анти-HBV-імуноглобуліном і вводиться моновалентна вакцина протягом 12 годин після народження [85]. Серія вакцинації завершується двома додатковими дозами моновалентної вакцини (три дози загалом) або трьома додатковими дозами комбінованої вакцини (чотири дози загалом) у дітей вагою понад 2 кг і трьома додатковими дозами моновалентної або комбінованої вакцини (4 дози загалом) у дітей вагою менше за 2 кг. Отже, скринінг вагітних на HBsAg, своєчасно розпочате введення імуноглобуліну і вакцинація новонародженого дозволяють суттєво знизити вертикальну передачу, що важливо для довгострокового зниження ризику ГЦК.

Вертикальна передача вірусу гепатиту С від HCV-позитивних матерів залежить від вірусного навантаження: рівні нижче за 6 log МО/мл пов'язані з низьким ризиком трансмісії і не потребують проведення противірусної терапії під час вагітності [86]. Водночас противірусні препарати, зокрема рибавірин та альтернативні режими, не можуть бути рекомендовані під час вагітності через потенційний токсичний вплив на плід [87]. Усі немовлята, народжені HCV-позитивними матерями, незалежно від вірусного навантаження повинні перебувати

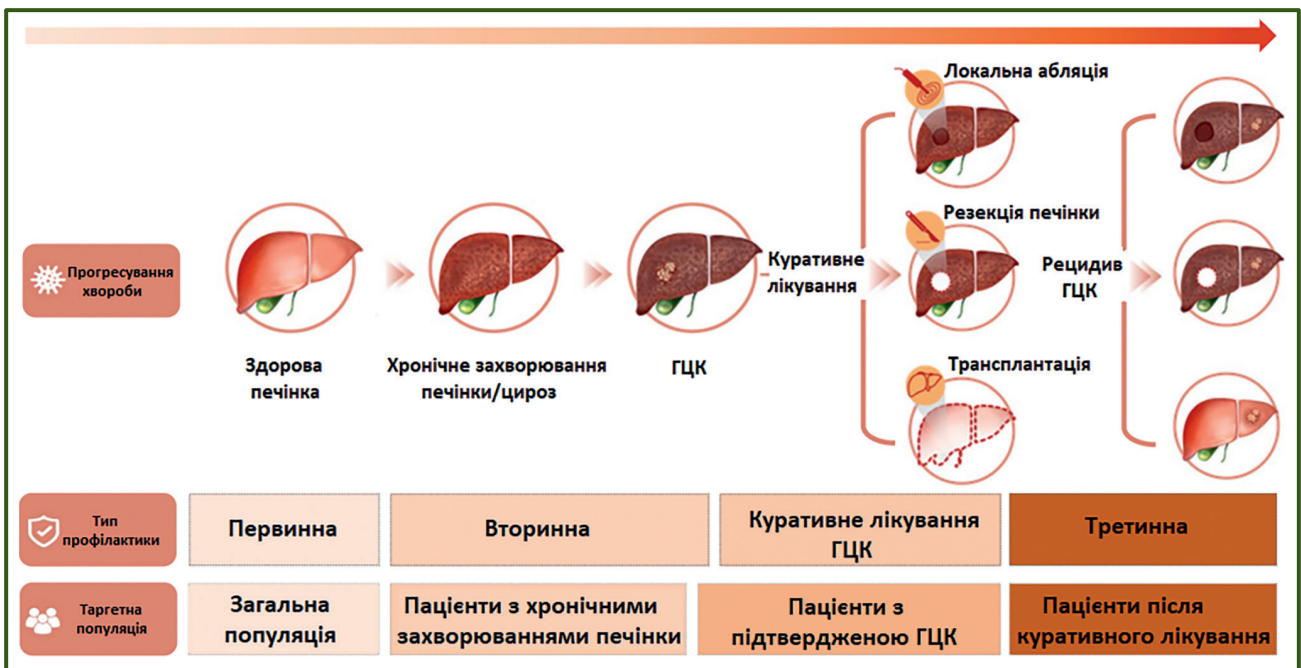


Рисунок 6 — Стратегії профілактики ГЦК [74, модифікація]

під спостереженням щонайменше до 18 місяців та бути обстеженими на маркери HCV [88]. Згідно з когортним дослідженням, у якому взяли участь понад 1700 дітей, 3,9 % немовлят, народжених HCV-позитивними матерями, залишаються інфікованими у віці 5 років [89].

Контроль і лікування хронічних вірусних гепатитів В і С

Метааналіз, що оцінював частоту виникнення ГЦК у пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю на різних режимах антиHCV-лікування, продемонстрував зниження ризику на 71–76 % [90]. Серед пацієнтів із хронічною HBV-інфекцією кумулятивна 5-річна захворюваність на ГЦК була значно знижена при монотерапії ентекавіром порівняно з відсутністю лікування (3,7 % проти 13,7 %) [91]. Крім того, ентекавір знизив захворюваність на ГЦК у чотири рази в пацієнтів із цирозом, які мають найбільший ризик розвитку ГЦК.

Зменшення впливу токсичних факторів

Основними напрямками запобігання негативному впливу гепатотропних токсинів є обмеження вживання алкоголю і лікування алкогольної залежності; зменшення експозиції до афлатоксинів у продуктах харчування (контроль зернових, горіхів); обмеження впливу промислових токсинів (вінілхлорид, миш'як).

Зловживання алкоголем визнано ключовим фактором, що сприяє глобальній захворюваності, інвалідності та смертності [92]. Мультинаціональне дослідження, яке включило 169 країн, продемонструвало, що жорсткість політики системи охорони здоров'я щодо зловживання алкоголем обернено пов'язана зі смертністю від алкоголь-асоційованої ГЦК [93]. Оподаткування й регулювання цін на алкогольні напої залишаються найефективнішими стратегіями зниження смертності, пов'язаної з алкоголем [94]. Глобальні оцінки тягаря хвороб свідчать про необхідність більш активних втручань щодо осіб віком 15–39 років, які становлять більшість тих, хто зловживає алкоголем у всьому світі [95].

Серед токсичних вторинних метаболітів, що продукуються *Aspergillus*, які забруднюють основні продукти харчування, зокрема кукурудзу, арахіс, горіхи, у теплому та вологому кліматі, афлатоксин В1 (AFB1) є найпотужнішим канцерогеном, віднесеним до 1 типу через його сильний зв'язок із ГЦК [92]. Приклад ефективною первинної профілактики ГЦК продемонстрував Китай: заміна кукурудзи рисом у громадах з високим ризиком контамінації AFB1 привела до значного зниження захворюваності на рак печінки, що підкреслює доцільність спрямованості продовольчої політики на зменшення впливу канцерогенів навколишнього середовища [96].

Вплив промислових хімічних речовин, таких як вінілхлорид, миш'як і поліхлоровані біфеніли, пов'язують з підвищенням ризику розвитку ГЦК [97]. Зменшення частоти виникнення ГЦК вимагає використання засобів індивідуального захисту та відповідних систем вентиляції при роботі з канцерогенними сполуками, а також контролю складу промислових викидів для запобігання забрудненню ґрунту і води [98].

Профілактика метаболічних порушень

Контроль за перебігом дисметаболических захворювань передбачає ранній скринінг і лікування ожиріння, діабету 2 типу, дисліпідемії, упровадження програм здорового харчування, підвищення фізичної активності, ефективне лікування МАСХП із застосуванням сучасної фармакотерапії.

Захворюваність на ГЦК обернено корелює з рівнем фізичної активності незалежно від інших кардіометаболічних факторів ризику, при цьому ризик смерті, пов'язаної з печінковими ускладненнями, зменшується зі збільшенням рівня фізичної активності дозозалежним чином [99]. Крім того, фізичні вправи знижують частоту виникнення ГЦК в експериментальній моделі ожиріння та діабету 2 типу в мишей незалежно від змін маси тіла, що свідчить про безпосередній профілактичний вплив фізичної активності на розвиток ГЦК [100]. Отже, фізична активність є ефективною профілактичною стратегією щодо ГЦК та інших захворювань печінки в пацієнтів з ожирінням.

Метааналіз Andrea Dalbeni та співавт. (2025) продемонстрував, що агоністи рецептора GLP-1 знижують ризик розвитку ГЦК у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на 42 % (HR 0,60; 95% CI: 0,41–0,88), причому найбільший позитивний вплив спостерігається в пацієнтів без цирозу (HR 0,41; 95% CI: 0,29–0,58), а також при їх використанні замість інсуліну (HR 0,29; 95% CI: 0,13–0,67) при неефективності монотерапії метформіном [101]. Баріатрична хірургія була пов'язана зі зниженням інцидентності гепатоцелюлярної карциноми (RR 0,35; 95% CI 0,22–0,55, $p < 0,00001$) і рак-асоційованої смертності (RR 0,51; 95% CI 0,42–0,62, $p < 0,00001$) [102].

Вторинна профілактика полягає в контролі груп ризику, а саме в проведенні активного спостереження в популяції з хронічними захворюваннями печінки, що дозволяє зменшити ймовірність або відтермінувати виникнення ГЦК. Зазвичай проводиться шляхом скринінгу в групах ризику, включає також продовження протівірусної терапії HBV і HCV навіть після досягнення вірусної супресії для зниження ймовірності розвитку ГЦК, довготривалого спостереження пацієнтів після успішного лікування HCV (особливо F3–F4).

Третинна профілактика спрямована на раннє виявлення рецидиву внаслідок поширення залишкових пухлинних клітин або ГЦК *de novo* після радикального лікування (резекція, абляція, трансплантація), збільшення частки потенційно виліковних випадків і виживаності за рахунок активного спостереження, зменшення ризику рецидиву і тривалості безрецидивної виживаності, охоплює комплекс заходів з довготривалого ведення пацієнтів, спрямованих на зниження ризику подальшого прогресування захворювання, компенсації функції печінки й погіршення якості життя. Навіть після трансплантації печінки частота рецидивів становить від 12 до 20 %, що обумовлює необхідність ретельного моніторингу з використанням структурованих протоколів [103]. На основі стадіювання BCLC серед пацієнтів після радикального лікування ГЦК виділяють групи низького, середнього, високого і дуже високого ризику рецидиву з очікуваними показниками ризику, які становлять < 20, 20–35, 35–45 і > 45 % відповідно. Сучасні

настанови рекомендують проводити ультразвукове дослідження печінки з визначенням АФР кожні 3–6 міс. у перші 2 роки після радикального лікування, а в подальшому— кожні 6–12 міс. [7]. Використання розрахункових моделей стратифікації ризику рецидиву (зокрема, RETREAT, MORAL, ERASL) дозволяє ідентифікувати пацієнтів з високою імовірністю рецидиву й адаптувати частоту нагляду і терапевтичні стратегії [76].

Отже, ефективна профілактика ГЦК потребує втілення комплексних заходів у таргетних популяціях, таких як імунпрофілактика, контроль ефективності лікування вірусних гепатитів, боротьба з токсичними і метаболічними чинниками, регулярний скринінг у групах ризику, активний моніторинг рецидивів.

Висновки

1. Ведення пацієнтів з гепатоцелюлярною карциною зазнало революційних змін протягом останнього десятиліття, перетворившись на високоспеціалізовану й персоналізовану медичну допомогу, в основі якої лежить мультидисциплінарний підхід, що передбачає тісну взаємодію фахівців різного профілю при виборі тактики лікування та спостереження з обов'язковим урахуванням стадії захворювання (BCLC), функціонального резерву печінки (Child-Pugh, MELD) і загального стану пацієнта (ECOG PS).

2. Серед радикальних методів лікування ГЦК резекція залишається методом вибору для пацієнтів з добре збереженою функцією печінки й низьким ризиком розвитку портальної гіпертензії, тоді як трансплантація є золотим стандартом курації, який дозволяє вплинути як на пухлину, так і на фонове захворювання печінки.

3. Упровадження комбінацій на основі імунотерапії (атезолізумаб + бевацизумаб) встановило новий стандарт першої лінії лікування пізньої стадії ГЦК, витіснивши традиційні таргетні препарати.

4. Первинна профілактика ГЦК, що включає імунпрофілактику HBV-інфекції та запобігання вертикальній трансмісії гепатотропних вірусів, залишається найбільш ефективною глобальною стратегією запобігання поширенню ГЦК. Вторинна профілактика (скринінг) за допомогою УЗД кожні 6 місяців для груп високого ризику є критичною для виявлення ГЦК на ранній стадії, придатній для проведення радикального лікування.

5. Оптимізація лікування ГЦК вимагає безперервної інтеграції новітніх наукових даних (зокрема, ад'ювантної терапії, нових прогностичних біомаркерів), суворого дотримання міждисциплінарних принципів ведення пацієнтів для забезпечення високого рівня виживаності та якості життя.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота не потребувала додаткового фінансування.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Завгородня Н.Ю. — написання статті, дизайн дослідження; Власова О.М. — пошук та вивчення наукової літератури.

Список літератури

1. Moris D, Martinino A, Schiltz S, Allen PJ, Barbas A, Sudan D, et al. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma: An overview of the current and evolving therapeutic landscape for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2025 Nov-Dec;75(6):498-527. doi: 10.3322/caac.70018.
2. Bloom M, Podder S, Dang H, Lin D. Advances in Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2025 Feb 24;26(5):1936. doi: 10.3390/ijms26051936.
3. Chan SL, Sun HC, Xu Y, Zeng H, El-Serag HB, Lee JM, et al. The Lancet Commission on addressing the global hepatocellular carcinoma burden: comprehensive strategies from prevention to treatment. *Lancet.* 2025 Aug 16;406(10504):731-778. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01042-6.
4. Seif El Dahan K, Reczek A, Daher D, Rich NE, Yang JD, Hsiehchen D, et al. Multidisciplinary care for patients with HCC: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology Commun.* 2023 Apr 26;7(5):e0143. doi: 10.1097/HCG.000000000000143.
5. Oh JH, Sinn DH. Multidisciplinary approach for hepatocellular carcinoma patients: current evidence and future perspectives. *J Liver Cancer.* 2024 Mar;24(1):47-56. doi: 10.17998/jlc.2024.02.27.
6. Hwang SY, Danpanichkul P, Agopian V, Mehta N, Parikh ND, Abou-Alfa GK, Singal AG, Yang JD. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol.* 2025 Feb;31(Suppl):S228-S254. doi: 10.3350/cmh.2024.0824.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025 Feb;82(2):315-374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028.
8. Siddique O, Yoo ER, Perumpail RB, Perumpail BJ, Liu A, Cholankeril G, Ahmed A. The importance of a multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma. *J Multidiscip Healthc.* 2017 Mar 20;10:95-100. doi: 10.2147/JMDH.S128629.
9. Kinsey E, Lee HM. Management of Hepatocellular Carcinoma in 2024: The Multidisciplinary Paradigm in an Evolving Treatment Landscape. *Cancers (Basel).* 2024 Feb 4;16(3):666. doi: 10.3390/cancers16030666.
10. Гепатоцелюлярна карцинома: Клінічна настанова, заснована на доказах. 2023.
11. Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 31194448.
12. Lei GY, Shen L, Junnarkar SP, Huey CT, Low J, Shelat VG. Predictors of 90-Day Mortality following Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Visc Med.* 2021 Mar;37(2):102-109. doi: 10.1159/000510811.
13. Vaghiri S, Lehwald-Tywuschik N, Prassas D, Safi SA, Kalmuk S, Knoefel WT, Dizdar L, Alexander A. Predictive factors of 90-day mortality after curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a western single-center observational study. *Langenbecks Arch Surg.* 2024 May 3;409(1):149. doi: 10.1007/s00423-024-03337-5.
14. Morandi A, Risaliti M, Montori M, Buccianti S, Bartolini I, Moraldi L. Predicting Post-Hepatectomy Liver Failure in HCC Patients: A Review of Liver Function Assessment Based on Laboratory Tests Scores. *Medicina (Kaunas).* 2023 Jun 7;59(6):1099. doi: 10.3390/medicina59061099.
15. DA Fonseca LG, Barroso-Sousa R, Bento AD, Blanco BP, Valente GL, Pfiffer TE, Hoff PM, Sabbaga J. Safety and efficacy of sorafenib in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol.* 2015 Jul;3(4):793-796. doi: 10.3892/mco.2015.536.

16. Le DC, Nguyen TM, Nguyen DH, Nguyen DT, Nguyen LTM. Survival Outcome and Prognostic Factors Among Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Hospital-Based Study. *Clin Med Insights Oncol.* 2023 Jun 14;17:11795549231178171. doi: 10.1177/11795549231178171.
17. Toyoda H, Johnson PJ. The ALBI score: From liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. *JHEP Rep.* 2022 Aug 18;4(10):100557. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100557.
18. Mishra G, Majeed A, Dev A, Eslick GD, Pinato DJ, Izumoto H, et al. Clinical Utility of Albumin Bilirubin Grade as a Prognostic Marker in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Cancer.* 2023 Jun;54(2):420-432. doi: 10.1007/s12029-022-00832-0.
19. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):864-71. doi: 10.1053/he.2000.5852.
20. <https://utcc.gov.ua/meld-peld-calculator>.
21. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol.* 2022 Jan-Feb;27(1):100535. doi: 10.1016/j.aohp.2021.100535.
22. Moore O, Ma WS, Read S, George J, Ahlenstiel G. The unwell patient with advanced chronic liver disease: when to use each score? *BMC Med.* 2025 Jul 9;23(1):413. doi: 10.1186/s12916-025-04185-w.
23. Delis SG, Bakoyiannis A, Biliatis I, Athanassiou K, Tassopoulos N, Dervenis C. Model for end-stage liver disease (MELD) score, as a prognostic factor for post-operative morbidity and mortality in cirrhotic patients, undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2009 Jun;11(4):351-7. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00067.x.
24. Ludusanu A, Ciuntu BM, Tanevski A, Bernic V, Tinica G. The correlation between the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation and the Model for End-Stage Liver Disease in patients with coronary artery bypass graft surgery. *J Med Life.* 2024 Oct;17(10):926-933. doi: 10.25122/jml-2024-0311.
25. Horisberger K, Rössler F, Oberkofler CE, Raptis D, Petrowsky H, Clavien PA. The value of intraoperative dynamic liver function test ICG in predicting postoperative complications in patients undergoing staged hepatectomy: a pilot study. *Langenbecks Arch Surg.* 2023 Jul 5;408(1):264. doi: 10.1007/s00423-023-02983-5.
26. Kobayashi Y, Kiya Y, Sugawara T, Nishioka Y, Hashimoto M, Shindoh J. Expanded Makuuchi's criteria using estimated indocyanine green clearance rate of future liver remnant as a safety limit for maximum extent of liver resection. *HPB (Oxford).* 2019 Aug;21(8):990-997. doi: 10.1016/j.hpb.2018.12.001.
27. Kokudo N. Indocyanine Green Fluorescence Imaging as an Indispensable Tool for Modern Liver Surgery. *Ann Surg.* 2022 Jun 1;275(6):1035-1036. doi: 10.1097/SLA.0000000000005425.
28. Wei K, Peng C, Ou Y, Wang P, Zhan C, Wei H, Na J, Zhang Z. Decoding Hepatocellular Carcinoma Metastasis: Molecular Mechanisms, Targeted Therapies, and Potential Biomarkers. *Curr Issues Mol Biol.* 2025 Apr 8;47(4):263. doi: 10.3390/cimb47040263.
29. Chaudhry H, Sohal A, Iqbal H, Chaudhary U, Roytman M. Unusual sites of hepatocellular carcinoma metastasis: Case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2023 Nov 14;11:2050313X231211709. doi: 10.1177/2050313X231211709.
30. Wang S, Wang A, Lin J, Xie Y, Wu L, Huang H, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: recent advances and future avenues. *Oncotarget.* 2017 Apr 11;8(15):25814-25829. doi: 10.18632/oncotarget.15730.
31. Huang L, Wang Z, Lu J. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with pelvic metastasis expressing AFP: a case report. *Front Oncol.* 2025 Jan 7;14:1489725. doi: 10.3389/fonc.2024.1489725.
32. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-55. PMID: 7165009.
33. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
34. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023 Dec 1;78(6):1922-1965. doi: 10.1097/HEP.0000000000000466.
35. Уніфікований клінічний протокол «Гепатоцелюлярна карцинома»: Наказ МОЗ України № 377 від 12.02.2024.
36. Лукашенко А.В., Пацко В.В., Остапенко Ю.В., Черченко К.Д. Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування. *Клінічна онкологія.* 2023. Т. 13. № 1(49). С. 55-71. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30217.
37. Trevisani F, Vitale A, Kudo M, Kulik L, Park JW, Pinato DJ, Cillo U. Merits and boundaries of the BCLC staging and treatment algorithm: Learning from the past to improve the future with a novel proposal. *J Hepatol.* 2024 Apr;80(4):661-669. doi: 10.1016/j.jhep.2024.01.010.
38. Anderson C, Chin HM, Hoverson J, Court C, Wagner T, Newman NB. Treatment of localized hepatocellular carcinoma: resection vs. ablation vs. radiation. *Ann Palliat Med.* 2024 Mar;13(2):344-354. doi: 10.21037/apm-23-486.
39. Suddle A, Reeves H, Hubner R, Marshall A, Rowe I, Tinikos D, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of hepatocellular carcinoma in adults. *Gut.* 2024 Jul 11;73(8):1235-1268. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331695.
40. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
41. Reig M, Sanduzzi-Zamparelli M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2025 update. *J Hepatol.* 2025 Oct 27:S0168-8278(25)02571-1. doi: 10.1016/j.jhep.2025.10.020.
42. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, Mariani L. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011 Oct;17 Suppl 2:S44-57. doi: 10.1002/lt.22365.
43. Aliseda D, Zozaya G, Martí-Cruchaga P, Herrero I, Iñarrairaegui M, Argemí J, et al. The Impact of Portal Hypertension Assessment Method on the Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Resection: A Meta-Analysis of Matched Cohort and Prospective Studies. *Ann Surg.* 2024 Jul 1;280(1):46-55. doi: 10.1097/SLA.0000000000006185.
44. Badwei N. Challenges related to clinical decision-making in hepatocellular carcinoma recurrence post-liver transplantation: Is there a hope? *World J Transplant.* 2024 Sep 18;14(3):96637. doi: 10.5500/wjt.v14.i3.96637.
45. Kokudo T, Kokudo N. Evolving Indications for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Following the Milan Criteria. *Cancers.* 2025;17(3):507. <https://doi.org/10.3390/cancers17030507>.
46. Sha M, Wang J, Cao J, Zou ZH, Qu XY, Xi ZF, et al. Criteria and prognostic models for patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. *Clin Mol Hepatol.* 2025 Feb;31(Suppl):S285-S300. doi: 10.3350/cmh.2024.0323.
47. Degroote H, Geerts A, Verhelst X, Van Vlierberghe H. Different Models to Predict the Risk of Recurrent Hepatocellular Carcinoma

in the Setting of Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 16;14(12):2973. doi: 10.3390/cancers14122973.

48. Lozanovski VJ, Ramouz A, Aminizadeh E, Al-Saegh SA, Khajeh E, Probst H, et al. Prognostic role of selection criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. *BJS Open*. 2022 Jan 6;6(1):zrab130. doi: 10.1093/bjsopen/zrab130.

49. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9. doi: 10.1056/NEJM199603143341104.

50. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1394-403. doi: 10.1053/jhep.2001.24563.

51. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al.; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35-43. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.

52. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al.; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):986-94.e3; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.052.

53. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(1):128-139. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.025.

54. Sequeira LM, Ozturk NB, Sierra L, Gurakar M, Toruner MD, Zheng M, Simsek C, Gurakar A, Kim AK. Hepatocellular Carcinoma and the Role of Liver Transplantation: An Update and Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2025 Apr 28;13(4):327-338. doi: 10.14218/JCTH.2024.00432.

55. Piñero F, Thompson M, Boin I, Chagas A, Quiñonez E, Bermúdez C, et al. Performance of pre-transplant criteria in prediction of hepatocellular carcinoma progression and waitlist dropout. *Liver Int*. 2022 Aug;42(8):1879-1890. doi: 10.1111/liv.15223.

56. Goodsell KE, Tao AJ, Park JO. Neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma-priming precision innovations to transform HCC treatment. *Front Surg*. 2025 Mar 6;12:1531852. doi: 10.3389/fsurg.2025.1531852.

57. Yang W, Li X, Tan X. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching and inverse probability weighting analysis. *Int J Hyperthermia*. 2025 Dec;42(1):2524389. doi: 10.1080/02656736.2025.2524389.

58. He Z, Song G, Yang G, Fu X, Tian M, Zhu Y. Liver resection versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A systemic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2025 Sep 9;15:1607338. doi: 10.3389/fonc.2025.1607338.

59. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016 Jun;48(6):571-7. doi: 10.1016/j.dld.2016.02.005.

60. Cucchetti A, Trevisani F, Cappelli A, Mosconi C, Renzulli M, Pinna AD, Golfieri R. Cost-effectiveness of doxorubicin-eluting beads versus conventional trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2016 Jul;48(7):798-805. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.031.

61. Choi JW, Suh M, Choi Y, Lee M, Paeng JC, Kim HC. Yttrium-90 glass microsphere radioembolization as frontline treatment for hepatocellular carcinoma with localized portal vein invasion. *Eur Radiol*. 2025 Jul 26. doi: 10.1007/s00330-025-11882-w.

62. Hamad A, Aziz H, Kamel IR, Diaz DA, Pawlik TM. Yttrium-90 Radioembolization: Current Indications and Outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2023 Mar;27(3):604-614. doi: 10.1007/s11605-022-05559-8.

63. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.

64. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.

65. Trojan J, Waidmann O. Role of regorafenib as second-line therapy and landscape of investigational treatment options in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016 Sep 21;3:31-36. doi: 10.2147/JHC.S112537.

66. Kanzaki H, Ogasawara S, Okubo T, Itokawa N, Yoshino R, Fujimoto K, et al. Cabozantinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Latest Real-World Practice: A Multicenter Retrospective Analysis. *Drugs Real World Outcomes*. 2023 Dec;10(4):513-520. doi: 10.1007/s40801-023-00379-x.

67. Zhu AX, Finn RS, Kang YK, Yen CJ, Galle PR, Llovet JM, et al. Serum alpha-fetoprotein and clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab. *Br J Cancer*. 2021 Apr;124(8):1388-1397. doi: 10.1038/s41416-021-01260-w.

68. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):e204564. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4564.

69. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al.; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.

70. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid*. 2022 Aug;1(8):EVIDoa2100070. doi: 10.1056/EVIDoa2100070.

71. Llovet JM, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M, et al.; LEAP-002 Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Dec;24(12):1399-1410. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2.

72. Galle PR, Decaens T, Kudo M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): first results from CheckMate 9DW [abstract]. *J Clin Oncol*. 2024;42(17 suppl):LBA4008. doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4008.

73. Vogel A, Chan SL, Ren Z, et al. Camrelizumab plus rivocezanib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): final overall survival analysis of the phase 3 CARES-310 study [abstract]. *J Clin Oncol*. 2024;42(16 suppl):4110. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4110.

74. Frick C, Rumgay H, Vignat J, Ginsburg O, Nolte E, Bray F, Soerjomataram I. Quantitative estimates of preventable and treatable

deaths from 36 cancers worldwide: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2023 Nov;11(11):e1700-e1712. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00406-0.

75. Li P, Ding Z, Feng Y, Ren X, Wei Y, Xia C, et al. Global, regional, and national burden of hepatocellular carcinoma and contribution of nine modifiable risk factors across 185 countries/territories in 2022. *Sci Bull (Beijing)*. 2025 Dec 18:S2095-9273(25)01268-X. doi: 10.1016/j.scib.2025.12.022.

76. Nan Y, Xu X, Dong S, Yang M, Li L, Zhao S, et al.; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on the tertiary prevention of primary liver cancer. *Hepatol Int*. 2023 Oct;17(5):1057-1071. doi: 10.1007/s12072-023-10549-2.

77. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact: web annex 2: data methods. World Health Organization, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342813>.

78. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018 Jan 12;67(1):1-31. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1.

79. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Jun 26;336(26):1855-9. doi: 10.1056/NEJM199706263362602.

80. Delamare H, Ishii-Rousseau JE, Rao A, Cresta M, Vincent JP, Ségéral O, Nayagam S, Shimakawa Y. Proportion of pregnant women with HBV infection eligible for antiviral prophylaxis to prevent vertical transmission: A systematic review and meta-analysis. *JHEP Rep*. 2024 Mar 26;6(8):101064. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101064.

81. Dobritoiu R, Pacurar D, Vlad RM, Plesca DA. Vertical Transmission of Hepatitis B and C—Then and Now — A Comprehensive Literature Systematic Review. *Viruses*. 2025 Oct 20;17(10):1395. doi: 10.3390/v17101395.

82. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978-92-4-000270-8>.

83. Стандарт медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих»: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 165 від 27.01.2025.

84. Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Funk AL, Lunel-Fabiani F, et al. Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jan;21(1):85-96. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30593-4.

85. Management of Infants Born to Women with Hepatitis B Virus Infection for Pediatricians. <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/perinatal-hepb/downloads/HepB-Provider-tipsheet-508.pdf>.

86. Wasuwanich P, So JM, Presnell B, Karnsakul W, Egerman RS, Wen TS. A Composite Score for Predicting Vertical Transmission of Hepatitis C: A Multicenter Study. *Pathogens*. 2024 Jan 3;13(1):45. doi: 10.3390/pathogens13010045.

87. Стандарт медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих»: Наказ МОЗ України № 1178 від 23.07.2025.

88. Стандарт медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дітей»: Наказ МОЗ України № 1178 від 23.07.2025.

89. Ades AE, Gordon F, Scott K, Collins IJ, Claire T, Pembrey L, et al. Overall Vertical Transmission of Hepatitis C Virus, Transmission

Net of Clearance, and Timing of Transmission. *Clin Infect Dis*. 2023 Mar 4;76(5):905-912. doi: 10.1093/cid/ciac27085.

90. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017 Sep 5:S0168-8278(17)32273-0. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.030.

91. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):98-107. doi: 10.1002/hep.26180.

92. Lee MH. Public health strategies for hepatocellular carcinoma: from risk factors to prevention and control. *J Liver Cancer*. 2025 Sep;25(2):204-216. doi: 10.17998/jlc.2025.07.25.

93. Díaz LA, Fuentes-López E, Idalsoaga F, Ayares G, Corsi O, Arnold J, et al. Association between public health policies on alcohol and worldwide cancer, liver disease and cardiovascular disease outcomes. *J Hepatol*. 2024 Mar;80(3):409-418. doi: 10.1016/j.jhep.2023.11.006.

94. Ventura-Cots M, Ballester-Ferré MP, Ravi S, Bataller R. Public health policies and alcohol-related liver disease. *JHEP Rep*. 2019 Aug 8;1(5):403-413. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.009.

95. GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet*. 2022 Jul 16;400(10347):185-235. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00847-9.

96. Chen JG, Egnor PA, Ng D, Jacobson LP, Muñoz A, Zhu YR, et al. Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of China. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Oct;6(10):1038-45. doi: 10.1158/1940-6207.

97. Polpichai N, Saowapa S, Danpanichkul P, Chan SY, Sierira L, Blagoje J, et al. Beyond the Liver: A Comprehensive Review of Strategies to Prevent Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med*. 2024 Nov 11;13(22):6770. doi: 10.3390/jcm13226770.

98. Hussain MM, Feng B, Wang JM, Zhai AQ, Li FY, Hu HJ. Recent Advancements in Known and Emerging Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Med*. 2025 Nov;14(21):e71330. doi: 10.1002/cam4.71330.

99. Zunica ERM, Heintz EC, Axelrod CL, Kirwan JP. Obesity Management in the Primary Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 22;14(16):4051. doi: 10.3390/cancers14164051.

100. Arfianti A, Pok S, Barn V, Haigh WG, Yeh MM, Ioannou GN, Teoh NC, Farrell GC. Exercise retards hepatocarcinogenesis in obese mice independently of weight control. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):140-148. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.006.

101. Dalbeni A, Vicardi M, Natola LA, Cattazzo F, Auriemma A, Lombardi R, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Hepatocellular Carcinoma Prevention: A Meta-Analysis and Clinical Decision Framework. *Cancer Med*. 2025 Dec;14(24):e71434. doi: 10.1002/cam4.71434.

102. Wilson RB, Lathigara D, Kaushal D. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Bariatric Surgery on Future Cancer Risk. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 24;24(7):6192. doi: 10.3390/ijms24076192.

103. Nevala R, Ruocco R, Criscuolo L, Villani A, Alfano M, Beccia D, et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol*. 2023 Feb 28;29(8):1243-1260. doi: 10.3748/wjg.v29.i8.1243.

Отримано/Received 21.11.2025

Рецензовано/Revised 03.01.2026

Прийнято до друку/Accepted 15.01.2026 ■

Information about authors

Yurii Stepanov, Corresponding Member of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

Natalia Zavorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Pediatrics Gastroenterology, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobzhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; phone: +380 (67) 982-71-70; <http://orcid.org/0000-0001-5821-1351>

Oksana Vlasova, PhD, Assistant at the Department of therapy, cardiology and family medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastrodnepr@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7088-8821>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The article did not require additional funding.

Contribution of authors. Stepanov Yu.M. — concept of research; Zavorodnia N.Yu. — design of research, article writing; Vlasova O.M. — search and study of scientific literature.

Yu.M. Stepanov¹, N.Yu. Zavorodnia¹, O.M. Vlasova²

¹ Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Hepatocellular carcinoma: current aspects of multidisciplinary management. Part 2. Treatment and prevention

Abstract. Hepatocellular carcinoma remains one of the most common causes of cancer-related mortality worldwide and represents a typical complication of chronic liver diseases. The complex interaction between tumor growth characteristics, liver functional capacity, comorbidities, and environmental factors necessitates a comprehensive multidisciplinary approach to the management of these patients. At the same time, modern strategies for the treatment and prevention of hepatocellular carcinoma should be based on the integration of clinical, laboratory, and instrumental data. This narrative review summarizes current approaches to the treatment and prevention of hepatocellular carcinoma with an emphasis on interdisciplinary clinical decision-making. A systematic literature search was conducted using the PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Google Scholar, Embase, Web of Knowledge Science Citation Index, and BIOSIS databases, employing keywords related to the treatment, prevention, and prognosis of hepatocellular carcinoma. The analysis included review articles, international clinical practice

guidelines, and key clinical trial results published predominantly over the past five years. The review presents current principles of disease staging, methods for assessing liver functional reserve and overall patient condition and outlines the role of the multidisciplinary team in selecting optimal treatment strategies. Indications for surgical treatment, the use of locoregional therapies, and systemic treatment options are discussed in detail, and the evolution of systemic therapy from targeted agents to modern combination immunotherapy is highlighted. A separate section is devoted to strategies for the prevention of hepatocellular carcinoma, including immunoprophylaxis, monitoring the effectiveness of treatment for chronic viral hepatitis, reduction of toxic and metabolic risk factors, and surveillance after curative treatment. Thus, a comprehensive approach to the treatment and prevention of hepatocellular carcinoma improves patient survival and quality of life and reduces the risk of disease recurrence.

Keywords: hepatocellular carcinoma; multidisciplinary approach; BCLC; systemic therapy; immunotherapy; prevention; review

УДК 614.23+616-082

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.1.2026.719>

Чабан М.П.¹, Шевцова З.І.², Гапонов В.В.³

¹ Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первоучителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

² ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

³ Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, м. Дніпро, Україна

Дві іпостасі Інокентія Бутакова

Резюме. У статті висвітлена яскрава постать Інокентія Бутакова — одного з організаторів санітарної та протиепідемічної служби на Придніпров'ї. Він працював старшим санітарно-епідемічним лікарем Катеринославського губернського земства, довгі роки очолював земську лікарню. У нарисі описана політична діяльність медика як представника партії кадетів. Його син В'ячеслав обрав шлях революціонера, захоплювався історією та археологією. Григорій Бутаков, онук лікаря, став професором, академіком Міжнародної академії наук екології та безпеки життєдіяльності. Члени родини Бутакових, дворяни за походженням, мали різні політичні погляди, працювали в різних установах, але ніколи не забували Україну.

Ключові слова: представники родини Бутакових: Інокентій, В'ячеслав і Григорій; санітарно-епідеміологічна служба; любов до України; Катеринославщина — Дніпропетровщина



Лікар Інокентій Бутаков

Яскравою постаттю на ниві організації санітарної та протиепідемічної служби й громадського життя в Катеринославі був Інокентій Андрійович Бутаков.

Походження та освіта

Інокентій Бутаков народився 22 серпня 1857 року в Іркутську. Походив з обер-офіцерської родини. Батько, Андрій Григорович, мав чин дійсного статського радника й у 1875 році обіймав посаду голови Єкатеринбурзького окружного суду.

Юнак навчався в Саратовській і Єкатеринбурзькій гімназіях. Був прийнятий у своєкошті студенти Петербурзької медико-хірургічної академії, яку скінчив у 1881 році з відзнакою. Працював лікарем у 24 пішому Сибірському полку, а потім у клінічному госпіталі Санкт-Петербурга.

У місті на Дніпрі

1891 року родина Бутакових приїхала до Катеринослава. Сім'я складалася з господаря Інокентія Андрійовича, його дружини Агнії Федорівни і двох дітей — В'ячеслава та Варвари. 11 жовтня 1897 року померла 38-річна дружина лікаря. У розшуковому нами метричному записі про це сказано так: «Жена старшого врача Екатеринославской губернской земской больницы, коллежского советника» померла «от паралича сердца»

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Гапонов В.В., Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: v_gaponov@ukr.net

For correspondence: Volodymyr Gaponov, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: v_gaponov@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

после трудных родов» [1]. Відспівували її в Скорбященській церкві Катеринославської губернської земської лікарні священник Василь Острогорський і псаломщик Мефодій Петров (дідусь майбутнього письменника Віктора Петрова (Домонтовича)). Поховали її 13 жовтня на Севастопольському цвинтарі.

Невдовзі після смерті першої дружини Інокентій Бутаков бере шлюб з Марією Матвіївною Адовою. За спогадами Григорія, онука лікаря, почутими від батька В'ячеслава, Марія Адова начебто була графинею та хрещеницею самого імператора Олександра II і мала впливові зв'язки у вищому світі. Мачуха виховувала власних двох дітей, але й до пасинків ставилася добре [2].

У 1901 році Інокентій Андрійович став президентом Катеринославського медичного товариства, у 1903 році — членом правління Катеринославського наукового товариства, членом комісії з організації народних читань і катеринославського музичного товариства. З 1904 року — старший санітарно-епідемічний лікар губернського земства, завідувачий санітарним відділом губернської земської управи. Наприкінці 1890-х подвизник-трудівник отримав посаду старшого (головного) лікаря губернської земської лікарні [3].

Під час російсько-японської війни він працював старшим лікарем санітарного загону Катеринославського відділення Товариства Червоного Хреста в селі Урульга Каримського району Забайкальського краю. Інформацію про діяльність лазарету Інокентій Бутаков друкував у «Вестниках земства».

У 1909–1917 роках, будучи гласним Катеринославської міської думи, виступив із пропозицією про організацію безкоштовної медичної допомоги вдома для найбідніших мешканців міста. Інокентій Андрійович був головою правління Товариства імені народного лікаря І.В. Лешко-Попеля [4]. За дорученням Катеринославської земської управи видав такі наукові труди:

1. Царство смерти. Краткий очерк физиологии клеточного ядра и низших ядерных клеточных организмов. Санкт-Петербург: тип. В.В. Комарова, 1885.

2. Исторический обзор последовательного развития благотворительных заведений, попечения о народном здравии и общественном призрении нуждающегося местного населения под ведением Екатеринославского



Один зі старих корпусів колишньої губернської земської лікарні, де працював Інокентій Бутаков. 2020 рік

губернского земства за 26 лет, с введения земских учреждений в 1867 году по 1893 год. Екатеринослав, 1894.

3. К вопросу о новейшем преобразовании лечебниц для умалишенных с введением лечения беспокойных и буйных душевно-больных в постели. Тип. Я. Трея, 1897.

4. Руководство к лечению радиоактивной, серно-железистой, Тимофеевской глиной острого и хронического ревматизма, туберкулеза костей и суставов, золотухи, сердечных и сосудистых неврозов, разного рода нервных болей, невралгии, воспаления седалищного нерва (ischias), кожных сыпей, ушибов, ран, язв, особенно застарелых язв голени, воспаления придатка яичника, грудной железы у кормящих женщин, различных опухолей, наростов, инфильтратов, рубцовых сращений, глазных, ушных и многих других болезней. Тип. губ. земства, 1914.

Постать І.А. Бутакова і нині викликає інтерес дослідників. Часом оцінки їх бувають контраверсійними. Один із сучасних петербурзьких дослідників С.Ю. Афонькін досліджував таємниці глинолікування. У книжці «Лечение глиной. Методы современной глинолечения» (А.В.К., 2002, с. 155) він, зокрема, пише: «В своем сочинении доктор Бутаков справедливо утверждал, что «лечение общими горячими ваннами из Тимофеевской радиоактивной глины есть дело будущего, так как в настоящее время трудно достать нужное для



Фрагмент головного корпусу колишньої земської лікарні. 2020 рік

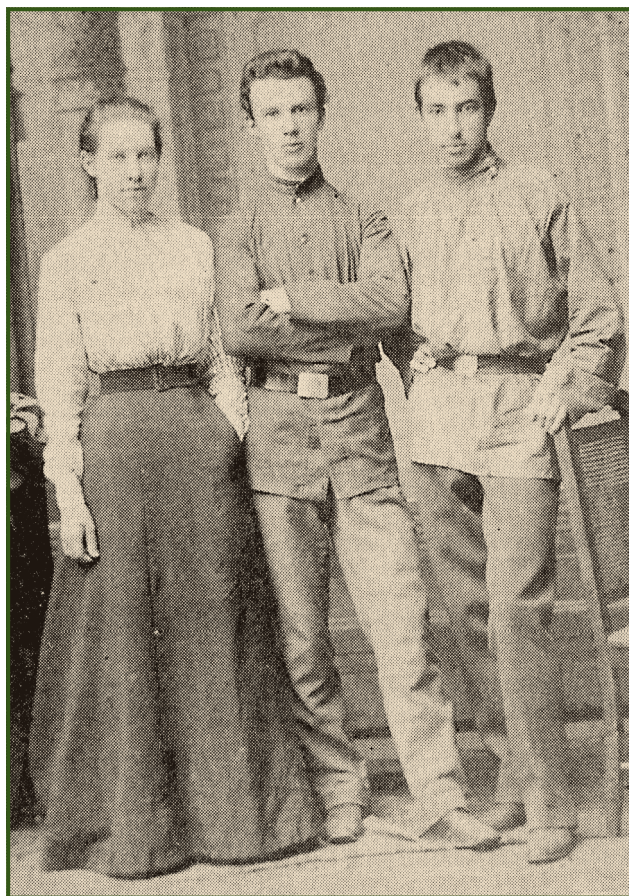


Дніпропетровський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України

того количество этой глины». В конце же своей книжки предприимчивый доктор сообщал читателям, что склад издания находится у автора (то есть д-ра И.А. Бутакова), в городе Екатеринославе, в его собственном доме № 10 по Струковскому переулку. Цена книжки 30 коп., и «отсюда же единственно можно выписывать и радиоактивную, серо-железистую Тимофеевскую глину, так как добыча ее из недр земли монополизирована нотариальным договором от 17 июля 1914 г.». Такая дальновидная предприимчивость доктора меня совсем не удивила. Действительно, если «глей» — глина какая-то особенная, уникальная, то почему ей не торгуют? Доктор Аскоченский писал о глее еще в XIX веке, а помещик Тимофеев в то время за свои собственные средства рассылал его всем желающим. Теперь на дворе стоял уже «железный» XX век, многое изменивший и в медицине, и во взаимоотношениях людей». Ми не знаємо, чи озолотився лікар Бутаков, але Перша світова війна, яка грнула в 1914 році, змінила багато пріоритетів.

Громадська робота

Інокентій Бутаков за політичними поглядами був конституційним демократом (кадетом). Під час революції 1905–1907 років виступав на підтримку царського Маніфесту 17 жовтня 1905 року, брав діяльну участь у мітингах і зборах кадетів.



**В'ячеслав Бутаков (стоїть крайній праворуч)
у юнацькі роки з друзями**
(фото з фондів Дніпропетровського національного
історичного музею ім. Д. Яворницького)

З київської газети «Рада» за 1908 рік відомо, що «був напад на доктора Бутакова, популярного в Катеринославі діяча і провідника місцевих кадетів». Наміри нападників — пограбувати й застрелити активіста. Проте лікар, маючи міцну статуру, не розгубився, вихопив зброю в одного з грабіжників, після чого вони швидко зникли.

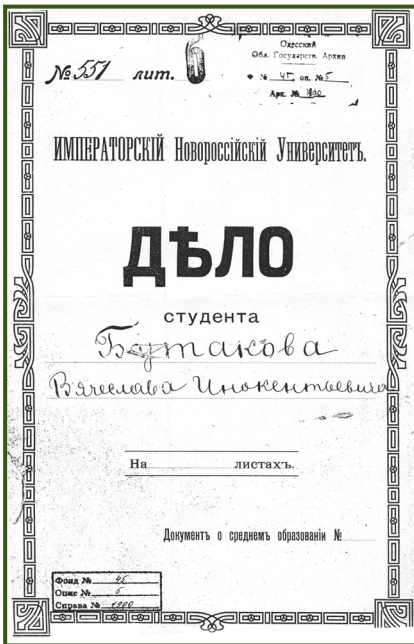
За інформацією партійного тижневика «Вестник партии народной свободы» («ВПНС»), упродовж 1905 року в Катеринославі відбулися арешти відомих громадських діячів. Так, 19 лютого взято під варту редактора «Приднепровского края» А.Я. Єфимовича; 12 березня — директора комерційного училища А.С. Синявського та інших активістів. 30 грудня 1906 року заарештовано старшого лікаря міської лікарні І.А. Бутакова, ординатора земської лікарні А.А. Говсеєва (у лютому 1906 року висланий з Катеринослава) та низку інших осіб. Лише на початку березня Інокентія Бутакова разом з іншими діячами звільнили з тюрми під заставу в 10 000 карбованців. Лікарю Бутакову було наказано протягом трьох днів виїхати з Катеринославської губернії [5].

Помер гласний міської Думи, громадський діяч, лікар Інокентій Бутаков у 1917 році в Катеринославі. Могила не збереглася.

Про сина-революціонера й онука-академіка

Не менш цікаві життєві перипетії сина нашого героя, В'ячеслава, тому надамо інформацію про нього. В'ячеслав народився 6 вересня 1882 року. Навчався в Катеринославській гімназії, де набув соціал-демократичних поглядів (саме в цьому навчальному закладі виник перший марксистський гурток). На початку літа 1902 року юнак отримав атестат зрілості й поїхав до Одеси вступати до Новоросійського університету. У державному архіві Одеської області збереглася справа студента Імператорського Новоросійського університету В.І. Бутакова.

«Бутаков В'ячеслав, віросповідання православного, син статського радника, народився 6 вересня 1882 року, навчався в Катеринославській гімназії 10 років, по два роки в другому і шостому класах. При гарних здібностях мало займався предметами гімназійного курсу, останніми роками більше цікавився питаннями економічними й філософськими, також словесними науками. Достатньо начитаний і розвинений. До гімназійних програм і всіляких правил і вимог ставився критично, як до чогось довільного, що обмежує свободу занять і розвиток учнів; ці свої переконання висловлював часом викладачам і навіть інколи у своїх російських творах. На уроки й церковні служби Божі ходив не завше ретельно, акуратніше став відвідувати гімназію після попередження, зробленого п. директором гімназії на Різдво нинішнього навчального року, що він при такому ставленні до своєї справи не буде допущений до іспитів зрілості. У 7-му класі мав в окремих чвертях за поведінку четвірки за такі вчинки: пропуск Божих служб без поважної причини, пізні гуляння вулицею. Загалом, однак, Бутаков характеру спокійного і стриманого. Сам його критицизм видається тимчасовим і таким, що склався під впливом



Перша сторінка справи студента Новоросійського університету В'ячеслава Бутакова
(з фондів Одеського обласного державного архіву, фонд № 45, опис № 5, справа № 1900)

Свідоцтво, видане студенту юридичного факультету Новоросійського університету В'ячеславу Бутакову для проживання в Одесі. 9 грудня 1906 року

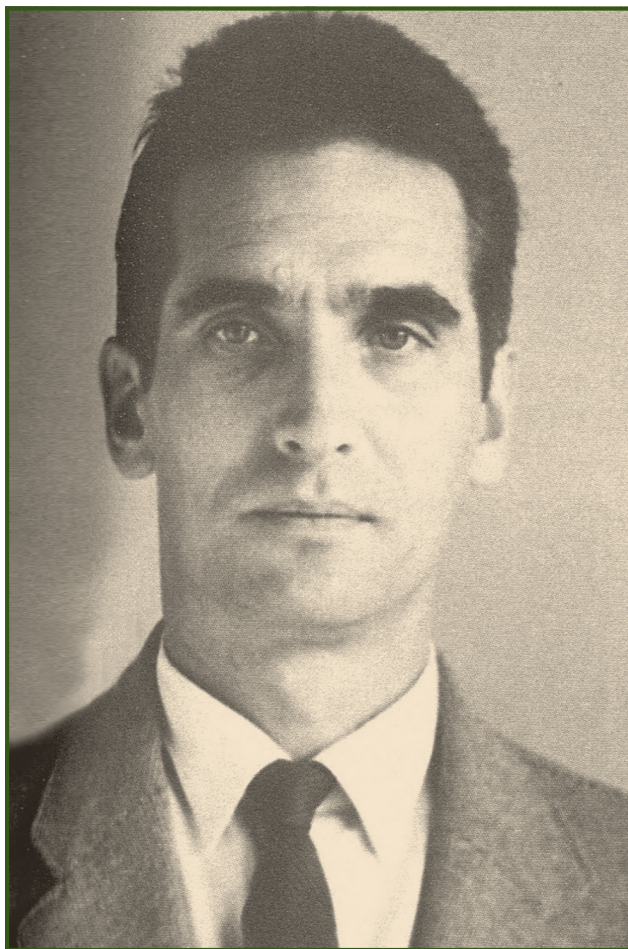
домашнього виховання і несприятливих умов домашнього життя. Поведінку Бутакова у 8-му класі атестовано оцінкою 5. Директор К. Драгош».

У серпні 1902 року В'ячеслава прийняли до числа студентів. Упродовж осіннього півріччя він слухав лекції на фізико-математичному факультеті з розряду природничих наук. Але вже 27 січня 1903 року начальник Одеського жандармського управління таємно сповістив ректора, що студент Бутаков «привлечен к дознанию по обвинению в государственном преступлении и содержится под стражей». Через кілька тижнів за участь у революційній діяльності Бутакова виключили з університету. У Дніпропетровському обласному архіві збереглися документи, які свідчать про участь недавнього гімназиста в сходках і мітингах. При обшуках у його домі виявлена нелегальна література. Юнака неодноразово арештовували, але щоразу відпускали під заставу. Можна припустити, що впливові батьки залагоджували ситуацію, коли в сина виникали проблеми з владою. Тоді багато студентської молоді було втягнуто в політичну діяльність.

В'ячеслав дуже поважав і любив батька, хоч їхні погляди на політичні події розрізнялись і між ними виникали дискусії. У липні 1906 року юнак, живучи в Катеринославі у Струківському провулку, 10 (у радянський час провулок Урицького, нині Євгена Коновальця), подав на ім'я ректора Новоросійського університету прохання знову прийняти його до навчального закладу. Усі його папери знаходилися на той час в університеті, бо за рік перед тим він уже подавав таке прохання і дістав сповіщення канцелярії про позитивне рішення щодо його прохання. Але події революції 1905 року позбавили юнака змоги своєчасно з'явитися в Одесі.



В'ячеслав Бутаков (син лікаря)



Академік Григорій В'ячеславович Бутаков
(онук лікаря)

Цим разом його прийняли на юридичний факультет. Та революція в Росії не завершилася, не стояв осторонь подій і В'ячеслав. Начальник жандармського управління Одеси 24 жовтня 1907 року в листі до ректора сповіщав, що студенти університету Яків Лазаревич Гросс, В'ячеслав Інокентійович Бутаков і Володимир Олександрович Тинников притягнені ним до відповідальності за звину-



м. Дніпро, провулок Євгена Коновальця
(колишній Струківський). На початку ХХ століття там мешкала родина Бутакових

ваченням у злочині, передбаченому 1 частиною 126 статті «Уголовного Уложения». Відтак восени 1907 року «за невнесення плати» його знову відрахували з цього університету. Але «вічний студент» не здався. 27 липня 1911 року він просить ректора Новоросійського університету переслати до Санкт-Петербурзького університету атестат зрілості, виданий йому Катеринославською гімназією, для вступу на фізико-математичний факультет. Тільки в 1915 році революціонер В'ячеслав Бутаков скінчив-таки фізико-математичний факультет Петроградського університету (через тринадцять років після гімназії!). Тоді таких «вічних» студентів було чимало.

1918 року революціонер повернувся до Катеринослава — міста своєї юності. Він редагував більшовицьку газету «Звезда», під час гетьманського режиму — нелегальну газету «Молот» і тимчасово викладав у гімназії. У радянський час працював у губернському відділі народної освіти, викладав у школах.

Про захоплення юнака історією краю свідчать його публікації в періодичній пресі. Так, у статті «Археологические находки» В'ячеслав виступає на захист Потьомкінського саду, у надрах якого знайдені пам'ятки ще скіфських часів. У статті «Археологические открытия близ Катеринослава» автор обґрунтовує наявність древньослов'янського поселення біля гирла Самари, навпроти Катеринослава.

1920 року В'ячеслав одружується зі студенткою медичного факультету Катеринославського університету Ганною. У подружжя народжується син Григорій.

З 1921 по 1932 роки В'ячеслав Бутаков працює в різних містах, а саме: в Кам'янці-Подільському, Харкові. Спершу лектором, потім доцентом, професором, завідує кафедрою історії Сходу в університеті імені Артема, в інституті народної освіти. Згодом переїздить до Москви, де працює в науково-дослідному інституті добров, а також займається давньою історією СРСР. Після Другої світової війни він став старшим науковим співробітником Центрального державного архіву давніх актів. Помер у березні 1946 року в Боткінській лікарні в Москві.

Майже сорок років життя В'ячеслава Бутакова були пов'язані з Катеринославом. Тому Україну він завжди вважав своєю другою батьківщиною, любив і добре знав українську мову та українську культуру. Гарно грав на піаніно і скрипці. Зібрав доволі значну колекцію нот українських народних пісень, опер, оперет, водевілів кінця ХІХ століття — початку 1920-х років [6].

Його син Григорій (онук нашого лікаря) народився 1921 року в Катеринославі, жив і помер у Москві. Став академіком Міжнародної академії наук екології та безпеки життєдіяльності, професором Університету інженерів транспорту. Щовесни приїздив у рідне місто, гуляв вулицею Фучика (колишня Поля, нині Акінфієва), Струківським провулком. У цьому районі стояв їхній будинок. Як повідомила історик Валентина Лазебник, онук лікаря Григорій значну частину колекції, зібраної його батьком, передав до Дніпропетровського національного історичного музею ім. Д. Яворницького [7]. Це, зокрема, «Козацькі марші», «Наталка Полтавка», «Запорожець за Дунаєм», «Бандура», «Ходить гарбуз по городу» та багато інших.

Отже, представники династії Бутакових, дворяни за походженням, мали різні політичні погляди, працювали в різних галузях, але їх об'єднували високі моральні принципи, любов до України, яку вони вважали своєю батьківщиною.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Державний архів Дніпропетровської області. Ф. 193, оп. 3, од. зб. 84, арк. 85.
2. Лазебник В. Сохраним для потомков. Днепр вечерний. 1981. 26 ноября.

3. Гужва З.Г. *История глазами санитарного врача*. Дн.: Изд-во УкО ИМА-прес, 1998. 208 с.

4. Бутаков Инокентий Андрійович. Дніпропетровська обласна науково-медична бібліотека. <https://gorod.dp.ua> — 23.02.2020.

5. Іваницька Г.С. *Катеринославські кадети в період Першої російської революції 1905–1907 рр. (за матеріалами Державного архіву Російської Федерації)*. Наукові праці історичного факультету Запорізького національного університету. 2012. Вип. XXXII. С. 150-160.

6. Чабан М. Редактор «Звезды». Ветеран Придніпров'я. 2005. 10 грудня. С. 5.

7. Лазебник В. *Козацькі марші російського дворянина*. Дніпропетровськ: минуле і сучасне. ВАТ: Дніпрокнига, 2001. С. 466-469.

Отримано/Received 10.12.2025

Рецензовано/Revised 07.01.2026

Прийнято до друку/Accepted 10.01.2026 ■

Information about authors

M.P. Chaban, Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine
Z.I. Shevtsova, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
V.V. Gaponov, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: v_gaponov@ukr.net

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

M.P. Chaban¹, Z.I. Shevtsova², V.V. Gaponov³

¹ Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the first Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

² SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine

³ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Two hypostases of Inokentii Butakov

Abstract. The article presents the vivid figure of Inokentii Butakov, one of the organizers of the sanitary and anti-epidemic service in the Dnipro region. He worked as a senior sanitary and epidemiological doctor of the Katerynoslav provincial zemstvo, and for many years headed the zemstvo hospital. The article describes the political activities of the physician as a representative of the Cadet Party. His son Viacheslav chose the path of a revolutionary, was fond of history and archeology. Hryhorii Butakov,

the grandson of a doctor, became a professor, academician of the International Academy of Sciences of Ecology and Life Safety. Members of the Butakov family, nobles by origin, had different political views, worked in different institutions, but never forgot Ukraine.

Keywords: representatives of the Butakov family: Inokentii, Viacheslav and Hryhorii; sanitary and epidemiological service; love for Ukraine; Katerynoslav-Dnipropetrovsk region