

Міністерство освіти і науки України
Національний технічний університет України
“Київський політехнічний інститут імені Ігоря
Сікорського”

БІОМЕДИЧНА ІНЖЕНЕРІЯ І ТЕХНОЛОГІЯ

Biomedical Engineering and Technology

Вітчизняний науковий фаховий журнал

№ 2(22) 2026

Київ
КПІ ім. Ігоря Сікорського
2026

ISSN (Online) 2707-8434

Рекомендовано Вченою радою Національного технічного університету України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
(протокол № 6 від 01.06.2026 року)

Біомедична інженерія і технологія : науковий журнал 2026. № 2 (22) 185 с.

DOI: 10.20535/2026.2(22)

Згідно з наказом №НОН/24/2023 від 27.01.2023 «Про розвиток наукового журналу «Біомедична інженерія і технологія» журнал функціонує виключно як електронне наукове періодичне видання з 2023 року.

Започаткований

Національним технічним університетом України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Свідоцтво про державну реєстрацію: Серія КВ № 22986-12886Р від 28.08.2017

Головний редактор

Шлик Владислав Валентинович, д.т.н., доц., завідувач кафедри біомедичної інженерії ФБМІ Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Заступник головного редактора

Антонова-Рафі Юлія Валеріївна, к.т.н., доц., доцент кафедри біобезпеки та здоров'я людини ФБМІ Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» (заступник головного редактора).

Члени редакційної колегії:

Худецький Ігор Юліанович, д.м.н., проф., в.о. завідувача кафедри біобезпеки та здоров'я людини Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».

Білошицька Оксана Костянтинівна, к.т.н., доц., доцент кафедри біомедичної інженерії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».

Бесараб Олександр Борисович, к.т.н., доц. завідувач кафедри трансляційної медичної біоінженерії ФБМІ Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».

Луценко Тетяна Миколаївна, к.т.н., доц., доцент кафедри трансляційної медичної біоінженерії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».

Мисула Ігор Романович, д.м.н., проф., завідувач кафедри медичної реабілітації Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського

Рижкова Таїсія Миколаївна, д.т.н., проф., професор кафедри технології переробки та якості продукції тваринництва Державного біотехнологічного університету.

Михайлова Оксана Борисівна, д.б.н., старший науковий співробітник відділу мікології Інституту ботаніки ім. М.Г. Холодного НАНУ, Україна.

Савченко Валентин Михайлович, д.м.н., професор, завідувач кафедри фізичної терапії та ерготерапії Київського столичного університету імені Бориса Грінченка

Міхал Рихлік (Michał Rychlik), доктор наук, проф., Директор Інституту прикладної механіки Познанської політехніки, Польща

Валерій Жуков (Walery Zukow), доктор наук, професор факультету наук про Землю Університету Миколи Коперника в Торуні, Польща.

Андрій Шпак (Andrzej Szpakow), доктор наук, професор Державного професійного університету імені проф. Едварда Ф. Щепаніка в Сувалках, Польща

Вітольд Мацкевич (Vitolds Mackēvičs), доктор наук (dr hab. n. o zdr.), проф., кафедра внутрішніх хвороб, Ризький університет Страдіня, Латвія.

Єва Клешевська (Ewa Kleszczewska), доктор наук (dr hab. n. o zdr.), професор, Державний професійний коледж імені Едварда Ф. Щепаніка в Сувалках, Польща.

Філіп Горський (Filip Górski), доктор наук, проф., доцент факультету машинобудування, заступник декана з науки, Познанська політехніка, Польща

Олексій Каташевс (Aleksejs Kataševs), доктор фізичних наук, доцент, Інститут механічної та біомедичної інженерії, Рижський технічний університет, Латвія.

За достовірність статей несуть відповідальність автори

Статті пройшли наукове рецензування та перевірку на плагіат.

Статті друкуються мовами оригіналу: українська, англійська

© Авторі статей, 2026

© НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського», 2026

© Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України, 2026

© КНУ ім. Тараса Шевченка, 2026

© Університет Пуерто-Рико, Маягес, США, 2026

© НУ «Київський авіаційний інститут», 2026

© ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова», 2026

© ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМНУ», 2026

© Громадська організація «Асоціація біомедицини та біоінженерії», 2026

© Технічний центр НАНУ, 2026

ЗМІСТ

<p>Трухан Д.А., Богомолів М.Ф. Підвищення точності оптичного визначення гемоглобіну та гематокриту в контурі штучного кровообігу методом спектральної компенсації шумів Daria Trukhan, Mykola Bogomolov Improving the accuracy of optical hemoglobin and hematocrit determination in cardiopulmonary bypass circuits using spectral noise compensation</p>	5
<p>Yevgenii Rudnikov, Oleksii Tsybaliuk, Anhelina Podyman, Serhii Lysenko, Ievgen Nastenکو Modeling blood flow with rotation through elastoactive vessels of the human arterial circulatory system Рудніков Є. Г., Цимбалюк О. А., Подиман А. О., Лисенко С. Н. Настенко Є. А. Моделювання кровотоку з обертанням через пружно-активні судини артеріальної системи кровообігу людини</p>	14
<p>Подлуцька О. О., Мотроненко В. В. Покриття для зубних імплантів: типи, способи нанесення та біобезпека Oleksandra Podlutska. Valentyna Motronenko Dental implant coatings: types, application methods, and biosafety</p>	29
<p>Ліпартія Д.Н., Калашникова Л.Є. Методологічні засади вибору та цифрового проектування біоміметичних ґратчастих структур для 3d-друку остеозаміщувальних скаффолдів David Lipartiia, Larysa Kalashnikova Methodological principles for the selection and digital design of biomimetic lattice structures for 3d printing of bone-replacement scaffolds</p>	43
<p>Багаліка А.О., Луценко Т.М. Комплексний контроль якості 3d-бюдруктованих конструкцій для регенерації шкіри Anastasiia Bahalika, Tetiana Lutsenko Comprehensive quality control of 3d-bioprinted structures for skin regeneration</p>	59
<p>Шликов В.В., Забіло Я.С. Кластерний аналіз результатів тепловізійних обстежень дітей після хірургічних втручань на серці Vladyslav Shlykov, Yaroslav Zabilo Cluster analysis of thermal scanning results of children after cardiac surgery</p>	73
<p>Єгоров Р.Є., Сичик М.М. Проблема вазовагальних синкопе в сучасній медицині: від фізіологічних механізмів до біоінженерних технологій моніторингу та фізичної терапії Roman Yehorov, Maryna Sychuk The Problem of Vasovagal Syncope in Modern Medicine: From Physiological Mechanisms to Bioengineering Technologies for Monitoring and hysiotherapy</p>	82
<p>Білошицька О.К., Бондаренко Л.Б., Бесараб О.Б. Проблеми та перспективи стандартизації електронної системи охорони здоров'я України. Частина 1. Міжнародні стандарти з медичної інформатики Oksana Biloshytska, Larysa Bondarenko, Alexander Besarab Challenges and prospects for the standardization of Ukraine's electronic healthcare system. Part 1. International standards in medical informatics</p>	99
<p>Худецький І.Ю., Антонова-Рафі Ю.В., Нестерова О.І., Нікритін О.Л., Масалов Д.В. Методологія формування медико-технічних вимог до спеціалізованої електротермохірургічної апаратури для проведення оперативних втручань при політравмі та ампутаціях Igor Khudetskyu, Yuliia Antonova-Rafi, Olena Nesterova, Oleksii Nikritin, Dmytro Masalov Methodology for forming medical and technical requirements for specialized electrothermosurgical equipment used in surgical interventions for polytrauma and amputations</p>	117

<p>Ілля Мусійчук, Тетяна Богданова Десктопний додаток для аналізу параметрів ходи людини на основі мультимодальних сенсорних даних Ilya Musiychuk, Tetyana Bogdanova Desktop application for human gait parameter analysis based on multimodal sensor data</p>	129
<p>Архирей М.В., Іванець О.Б., Светлов П.К. Комп'ютерні цифрові технології для оцінювання динамічних об'єктів Maryna Arkhyrei, Olga Ivanets, Pavlo Sviatlov Digital computer technologies for assessing dynamic objects</p>	138
<p>Сидоренко А.О., Овчаренко Г.Р. Інтероперабельна система автоматичного аналізу еег на основі машинного навчання Arianna Sydorenko, Ganna Ovcharenko Interoperable system for automatic eeg analysis based on machine learning</p>	146
<p>Підвальний І.В., Судаков О.О. Багатоосциляторне гібридне моделювання еег-сигналів: вплив топології мережі та розмірності моделі на спектральні, морфологічні та синхронізаційні характеристики Iliia Pidvalnyi, Oleksandr Sudakov Multi-oscillator hybrid modeling of eeg signals: the effect of network topology and model dimensionality on spectral, morphological, and synchronization characteristics</p>	159
<p>Щербина В.Ю., Бертош Н.В., Лінник О.В., Галкін О.Ю. Методи порівняльної геноміки як сучасний інструментарій екологічної генетики Valentyn Shcherbyn, Nataliia Bertosh, Olena Linnyk, Alexander Galkin Methods of comparative genomics as a modern toolkit of ecological genetics</p>	172

ПІДВИЩЕННЯ ТОЧНОСТІ ОПТИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГЕМОГЛОБІНУ ТА ГЕМАТОКРИТУ В КОНТУРІ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ МЕТОДОМ СПЕКТРАЛЬНОЇ КОМПЕНСАЦІЇ ШУМІВ

Трухан Дар'я Андріївна

d.trukhan-fbmi26@iit.kpi.ua

Богомолов Микола Федорович

mfbogomolov@gmail.com

Факультет біомедичної інженерії

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»;

м. Київ, Україна

Анотація – Під час кардіохірургічних втручань із застосуванням апарату штучного кровообігу (ШК) безперервний моніторинг концентрації гемоглобіну (Hb) та гематокриту (Hct) є критично важливим для забезпечення безпеки пацієнта. Існуючі лабораторні методи характеризуються значною часовою затримкою (TAT), що унеможлиблює миттєву корекцію перфузії. Поточні оптичні методи, хоча й забезпечують безперервність вимірювань, є вразливими до гідродинамічних шумів, зокрема впливу мікробульбашок повітря та гемолізу, що призводить до хибної інтерпретації сигналів розсіювання як зміни концентрації аналіту. Мета дослідження полягає у розробці вдосконаленої оптичної методики визначення Hb та Hct у контурі ШК, яка забезпечує автоматичну компенсацію похибок від газових включень у реальному часі.

Запропоновано гібридний двохвильовий метод, що базується на модифікованому законі Ламберта–Бера та теорії розсіювання Мі. Вимірювальний канал (805 нм, ізобестична точка) реєструє сумарний сигнал поглинання та розсіювання, а компенсаційний канал (1300 нм) виділяє чистий сигнал розсіювання на неоднорідностях.

Порівняльний аналіз із базовими методами засвідчив усунення систематичної похибки, зумовленої мікробульбашками, за збереження точності не гірше $\pm 0,5$ г/дл. Висновки. Впровадження компенсаційного ІЧ-каналу підвищує завадостійкість поточного оптичного моніторингу та забезпечує надійне визначення Hb/Hct під час ШК без втручання у гідравлічну схему контуру.

Ключові слова: гемоглобін, гематокрит, штучний кровообіг, оптична спектрофотометрія, двохвильовий метод, компенсація шумів, мікробульбашки, закон Ламберта–Бера, ізобестична точка.

I. ВСТУП

Кардіохірургічні втручання із застосуванням апарату штучного кровообігу (ШК) залишаються одним із найпоширеніших видів операцій у сучасній кардіохірургії. Забезпечення безпеки пацієнта під час таких операцій потребує безперервного контролю ключових параметрів крові, серед яких концентрація загального гемоглобіну (*total Hb*, *tHb*) та гематокриту (*Hct*) посідають одне з провідних місць [1, 2]. Ці показники безпосередньо визначають кисневу ємність крові та, відповідно, доставку кисню до органів і тканин (DO_2), що є критичним

фактором запобігання ішемічним ускладненням під час перфузії.

Під час роботи апарату ШК відбувається неминуча гемодилуція – розведення крові пацієнта первинним заповненням контуру, що призводить до зниження концентрації гемоглобіну та гематокриту [3, 4]. Численні дослідження продемонстрували, що падіння доставки кисню (DO_2i) нижче критичних порогових значень (280–300 мл/хв/м²) під час ШК є незалежним предиктором гострого пошкодження нирок (ГПН) та інших органних ускладнень [3–6]. Концепція цілеспрямованої перфузії (*goal-directed perfusion*, *GDP*) передбачає підтримання

адекватного рівня DO_2 шляхом оперативного керування гемоглобіном, потоком та кисневою фракцією, що потребує безперервного моніторингу Hb у реальному часі [5, 7, 8].

Традиційна практика визначення Hb/Hct під час ШК спирається на лабораторний аналіз крові (метод ціанметгемоглобіну) або портативні аналізатори газів крові (*point-of-care, POC*), такі як *GEM Premier, i-STAT, HemoCue* [9–11]. Основним недоліком цих підходів є значна часова затримка між забором проби та отриманням результату (*Therapeutic Turnaround Time, TAT*), яка може становити від 5 до 30 хвилин залежно від логістики лабораторії [10]. У гострих клінічних ситуаціях – масивна кровотеча, непередбачена гемодилуція, кризис гемолізу – така затримка є неприйнятною і потенційно небезпечною для пацієнта.

Альтернативою є потокові (*in-line*) оптичні методи, інтегровані безпосередньо в магістралі контуру ШК (системи *Terumo CDI-550, Spectrum Medical M4, Quantum Perfusion System*), які забезпечують безперервний моніторинг у реальному часі [2, 12]. Принцип роботи цих систем базується на оптичній спектрофотометрії – вимірюванні поглинання та розсіювання світла кров'ю на визначених довжинах хвиль [13]. Однак ці системи мають суттєву вразливість: гідродинамічні шуми в екстракорпоральному контурі, зокрема мікробульбашки повітря (газові мікроемболі), створюють артефакти оптичного сигналу через відмінність коефіцієнтів заломлення газу та плазми [14, 15]. Світло, що потрапляє на межу розділу «плазма - бульбашка», зазнає розсіювання за механізмом Mi , яке помилково інтерпретується одноканальними оптичними системами як зміна концентрації гемоглобіну [16, 17]. Додатковим джерелом похибки є гемоліз (вивільнення вільного гемоглобіну в плазму), який змінює спектральну картину поглинання [18].

Отже, невирішеною частиною проблеми залишається нездатність одноканальних оптичних методів ефективно розділяти

корисний сигнал поглинання (пропорційний концентрації Hb) та шумовий сигнал розсіювання (зумовлений мікробульбашками та іншими неоднорідностями). Саме цій проблемі присвячена дана стаття.

II. МЕТА РОБОТИ

Метою роботи є розробка вдосконаленої оптичної методики визначення гемоглобіну та гематокриту в контурі штучного кровообігу, яка забезпечує автоматичну компенсацію похибок від газових включень (мікробульбашок) у реальному часі без втручання в гідравлічну схему екстракорпорального контуру.

III. ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДВОХВИЛЬОВОГО ОПТИЧНОГО МЕТОДУ КОМПЕНСАЦІЇ ШУМІВ

Фізичною основою запропонованого методу є модифікований закон Ламберта-Бера (*Lambert-Beer law*) для каламутних середовищ та теорія розсіювання Mi (*Mie scattering theory*) [23, 24].

Класичний закон Ламберта-Бера описує поглинання монохроматичного випромінювання однорідним розчином без розсіювання. Однак кров є складним полідисперсним середовищем, де еритроцити діаметром 6 - 8 мкм діють як частинки Mi (параметр розміру $x = \pi d/\lambda \approx 20 - 40$ для видимого діапазону), генеруючи інтенсивне пряме розсіювання з фактором анізотропії $g > 0,9$ [16, 23]. Модифікований закон Ламберта-Бера для каламутних середовищ має вигляд [24]:

$$OD(\lambda) = \varepsilon(\lambda) \cdot C \cdot d \cdot B(\lambda) + G(\lambda), \quad (1)$$

де $OD(\lambda)$ – оптична густина (поглинання) при довжині хвилі λ ; $\varepsilon(\lambda)$ – молярний коефіцієнт поглинання гемоглобіну; C – концентрація загального гемоглобіну; d – оптичний шлях у кюветі; $B(\lambda)$ – диференціальний фактор оптичного шляху (DPF), який враховує подовження шляху фотона внаслідок множинного розсіювання [25]; $G(\lambda)$ – доданок втрат від розсіювання на неоднорідностях (мікробульбашки, агрегати

тощо), не пов'язаний з поглинанням гемоглобіну.

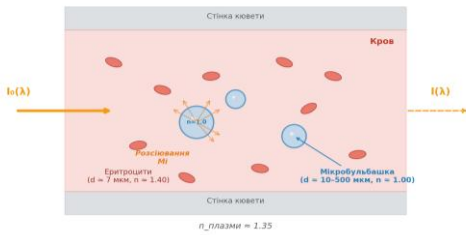


Рисунок 1 – Механізм виникнення оптичних шумів: розсіювання Мі на мікробульбашках у потоці крові

Ключовою проблемою одноканального вимірювання є те, що фотодетектор реєструє сумарне ослаблення сигналу $OD_{total} = OD_{abs} + OD_{scat}$, де поглинальна та розсіювальна компоненти змішані і не можуть бути розділені при одній довжині хвилі.

Для вимірювального каналу обрано довжину хвилі $\lambda_1 = 805 \text{ нм}$, що відповідає ізобестичній точці гемоглобіну – довжині хвилі, при якій молярні коефіцієнти поглинання оксигемоглобіну (HbO_2) та деоксигемоглобіну (Hb) є однаковими [13, 16]. Це забезпечує незалежність вимірювання концентрації загального Hb від ступеня насичення крові киснем (SpO_2), що є суттєвою перевагою в умовах змінної сатурації під час ШК.

Для компенсаційного каналу обрано довжину хвилі $\lambda_2 = 1300 \text{ нм}$ у ближньому інфрачервоному (ІЧ) діапазоні. За даними Roggan та співавт. та Bosschaart та співавт., поглинання гемоглобіну при 1300 нм є практично нульовим ($\epsilon < 0,01 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$), тоді як розсіювання Мі на частинках (еритроцитах, бульбашках) зберігається [16, 26]. Таким чином, сигнал при 1300 нм відображає виключно розсіювальну компоненту (плюс незначне поглинання водою), що дозволяє виділити «чистий» шумовий вклад.

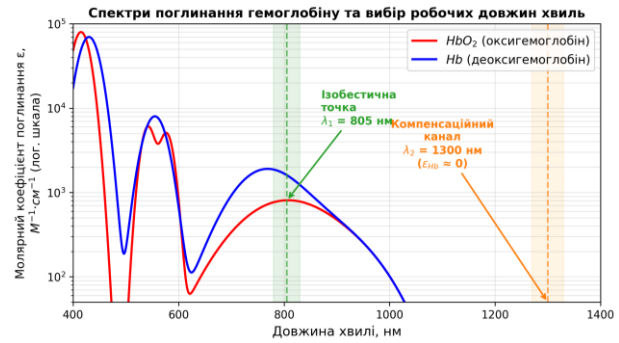


Рисунок 2 – Спектри поглинання оксигемоглобіну та деоксигемоглобіну з позначенням робочих довжин хвиль

Сигнал на кожному з каналів можна представити як суму поглинальної та розсіювальної компонент:

$$OD(\lambda_1) = \epsilon_{Hb}(\lambda_1) \cdot C_{Hb} \cdot d \cdot B(\lambda_1) + \alpha(\lambda_1) \cdot S. \quad (2)$$

$$OD(\lambda_2) = \epsilon_{Hb}(\lambda_2) \cdot C_{Hb} \cdot d \cdot B(\lambda_2) + \alpha(\lambda_2) \cdot S \approx \alpha(\lambda_2) \cdot S. \quad (3)$$

де S – безрозмірний параметр розсіювання, пропорційний концентрації та розміру розсіювальних центрів (бульбашок); $\alpha(\lambda)$ – спектральний коефіцієнт розсіювання при відповідній довжині хвилі. У формулі (3) поглинальний доданок наближено дорівнює нулю, оскільки $\epsilon_{Hb}(1300 \text{ нм}) \approx 0$.

Для теорії розсіювання Мі спектральна залежність коефіцієнта розсіювання на сферичних частинках із параметром розміру $x \gg 1$ (бульбашки діаметром $10-500 \mu\text{m}$ при $\lambda \sim 1 \mu\text{m}$) може бути описана степеневою функцією $\alpha(\lambda) \propto \lambda^{-b}$, де показник b визначається розподілом частинок за розмірами [16]. Відношення коефіцієнтів розсіювання $k = \alpha(\lambda_1)/\alpha(\lambda_2)$ може бути попередньо визначене під час калібрування системи.

Алгоритм компенсації. Скориговане значення оптичної густини, зумовлене лише поглинанням гемоглобіну, обчислюється за формулою:

$$OD_{corr} = OD(\lambda_1) - k \cdot OD(\lambda_2) = \epsilon_{Hb}(\lambda_1) \cdot C_{Hb} \cdot d \cdot B(\lambda_1). \quad (4)$$

Таким чином, у скоригованому сигналі повністю усувається вклад розсіювання, і залишається лише компонента, пропорційна концентрації гемоглобіну. Концентрація Hb обчислюється як:

$$C_{Hb} = \frac{OD_{corr}}{\epsilon_{Hb}(\lambda_1) \cdot d \cdot B(\lambda_1)}. \quad (5)$$

Удосконалення математичної моделі полягає у відмові від використання статичних калібрувальних величин. У стандартних системах коефіцієнт k є сталим числом, натомість у запропонованому методі вперше реалізовано розрахунок адаптивного коефіцієнта k , який обчислюється в реальному часі на основі калібрувальної бази даних. Ця модель враховує індивідуальні характеристики випромінювачів (I_0) та диференціальний фактор оптичного шляху (B).

Введення коригувального параметра B безпосередньо у розрахунок коефіцієнта для OD_{corr} є критично важливим для кардіохірургічної практики. Це дозволяє компенсувати нелінійне розсіювання світла, яке виникає при високих або нестандартних значеннях гематокриту ($Hct > 40\%$), де класичний закон Бугера-Ламберта-Бера зазвичай перестає бути лінійним через зміну фактора упаковки еритроцитів.

Перерахунок гемоглобіну в гематокрит. Гематокрит пов'язаний з концентрацією гемоглобіну через середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (МСНС):

$$Hct [\%] = \frac{C_{Hb} \left[\frac{\Gamma}{\text{дл}} \right]}{МСНС \left[\frac{\Gamma}{\text{дл}} \right]} \cdot 100. \quad (6)$$

Для нормальної крові МСНС $\approx 33-36$ г/дл, що дає класичне співвідношення $Hct \approx 3 \times Hb$ [9, 27].

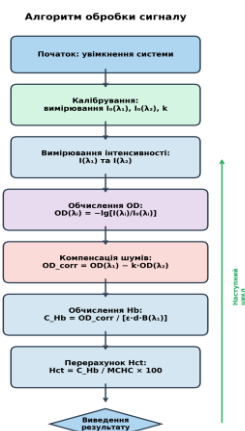


Рисунок 3 – Алгоритм обробки оптичного сигналу в запропонованій двохвильовій системі

Слід зазначити, що це співвідношення може порушуватися при значній гемодилуції, і в цих випадках оптичне визначення гематокриту за залежністю коефіцієнта розсіювання від Hct (за моделлю *Meinke* та співавт. [27]) може бути точнішим.

IV. СТРУКТУРА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ПРИНЦИП РОБОТИ СИСТЕМИ

Запропонована вимірювальна система складається з таких функціональних блоків: двоканальне оптичне джерело випромінювання (LED 805 нм + LED 1300 нм із часовим мультиплексуванням), проточна оптична кювета, інтегрована в магістраль контуру ШК, двоканальний фотодетекторний блок (*InGaAs* фотодіод із широкосмуговою чутливістю 600-1700 нм) та блок цифрової обробки сигналу з мікроконтролером.

Науково-технічна новизна запропонованої апаратної конфігурації полягає в обґрунтуванні використання єдиного широкосмугового *InGaAs*-детектора (600–1700 нм) для одночасного прийому як вимірювального (805 нм), так і компенсаційного (1300 нм) сигналів. Використання єдиного оптичного тракту дозволяє повністю усунути просторову похибку, яка неминуче виникає в системах із рознесеними детекторами через неоднорідність розподілу мікробульбашок у потоці.

Крім того, для забезпечення роботи спільного тракту застосовано високочастотне часове мультиплексування джерел випромінювання (1–10 кГц). Розроблений алгоритм, що базується на високочастотному розділенні сигналів, дозволяє розраховувати компенсаційні коефіцієнти з урахуванням мікропульсацій потоку крові. Це мінімізує похибку, викликану короткочасною агрегацією еритроцитів (ефект Сліхтера), що є характерною проблемою для екстракорпоральних контурів штучного кровообігу.

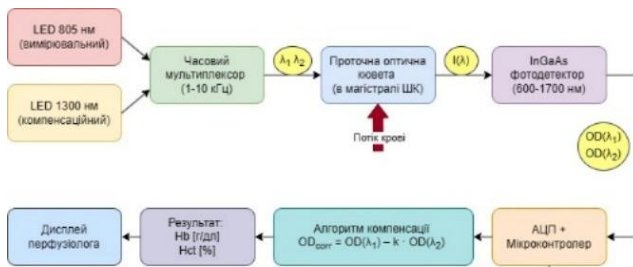


Рисунок 4 – Структурна схема двохвильової оптичної системи моніторингу Hb/Hct

Принцип роботи полягає у почерговому освітленні потоку крові в кюветі на двох довжинах хвиль з частотою модуляції 1–10 кГц. Фотодетектор реєструє інтенсивність пройденого випромінювання $I_1(\lambda_1)$ та $I_2(\lambda_2)$, з яких обчислюються оптичні густини на кожному каналі:

$$OD(\lambda_i) = -\lg \left[\frac{I(\lambda_i)}{I_0(\lambda_i)} \right], \quad i = 1, 2. \quad (7)$$

де $I_0(\lambda_i)$ – інтенсивність випромінювання через порожню кювету (калібрувальне значення).

V. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ТА РЕЗУЛЬТАТИ

Ефективність методу проілюстровано на рис. 5: при наявності імпульсних шумів від мікробульбашок одноканальний сигнал (805 нм) демонструє артефактні піки, що хибно інтерпретуються як зростання Hb. Компенсаційний канал (1300 нм) реєструє лише розсіювальну компоненту, і після алгоритмічного віднімання скоригований сигнал відтворює істинний рівень гемоглобіну.

Принцип спектральної компенсації шумів від мікробульбашок

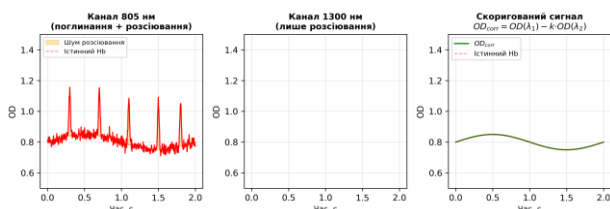


Рисунок 5 – Принцип спектральної компенсації:
а) одноканальний сигнал з шумами; б) ПЧ-канал (лише розсіювання); в) скоригований сигнал

Для оцінки ефективності запропонованого методу проведено

порівняльний аналіз із базовими підходами за такими критеріями: часова затримка вимірювання, чутливість до мікробульбашок, залежність від сатурації кисню та необхідність забору проби крові.

Таблиця 1

Порівняння методів визначення гемоглобіну під час штучного кровообігу

Критерій	Лабораторний (HiCN)	POC (HemoCue, i-STAT)	Одноканальний in-line	Запропонований двохвильовий
ТАТ (час відгуку)	15–30 хв	1–5 хв	< 1 с	< 1 с
Вплив мікробульбашок	Відсутній	Відсутній	Значний	Компенсаований
Залежність від SpO_2	Ні	Частково	Так*	Ні (ізобестична λ)
Враховання нелінійності при високому Hct (>40%)	Так	Так	Ні	Так (адаптивний коефіцієнт k та фактор B)
Вплив мікропульсацій (агрегації еритроцитів)	Немає	Немає	Присутній	Мінімізований (мультиплексування 10 кГц)
Забір проби	Так	Так	Ні	Ні
Точність (Hb)	$\pm 0,1$ г/дл	$\pm 0,5$ – $1,0$ г/дл	$\pm 0,3$ – $1,5$ г/дл**	$\pm 0,3$ – $0,5$ г/дл

* – при використанні одноканальних систем, що працюють поза ізобестичною точкою; ** – точність погіршується при наявності мікробульбашок.

Як видно з Таблиці 1, запропонований метод поєднує переваги безперервного потокового вимірювання (мінімальний ТАТ, відсутність забору проб) із компенсацією основного недоліку одноканальних оптичних систем – чутливості до мікробульбашок. Використання ізобестичної довжини хвилі 805 нм додатково усуває залежність від сатурації кисню, що спрощує

VI. ВИСНОВКИ

Існуючі методи визначення гемоглобіну та гематокриту під час штучного кровообігу мають суттєві обмеження: лабораторні методи характеризуються неприйнятною часовою затримкою, портативні POC-

аналізатори потребують забору проб, а одноканальні потокові оптичні системи є вразливими до артефактів від мікробульбашок повітря та інших неоднорідностей у потоці крові.

У роботі запропоновано гібридний двохвильовий метод спектральної компенсації шумів, який вирішує фізичне протиріччя між чутливістю до гемоглобіну та нечутливістю до розсіювальних шумів. Метод базується на одночасному вимірюванні оптичної густини на ізобестичній довжині хвилі 805 нм (де поглинання пропорційне концентрації загального *Hb*) та на довжині 1300 нм (де поглинання *Hb* практично відсутнє, а розсіювання зберігається). Апаратна інноваційність рішення полягає у використанні єдиного ширококутового *InGaAs*-детектора для усунення просторової похибки вимірювань. Алгоритмічне віднімання масштабованого ІЧ-сигналу від основного вимірювального сигналу усуває шумову розсіювальну компоненту та забезпечує визначення «істинної» оптичної густини. При цьому вдосконалена математична модель використовує адаптивний компенсаційний коефіцієнт та враховує фактор оптичного шляху, що дозволяє компенсувати нелінійність розсіювання при гематокриті понад 40%, а високочастотне мультиплексування (до 10 кГц) нівелює похибки від мікропульсацій потоку.

Порівняльний аналіз засвідчив, що запропонований метод поєднує переваги безперервного вимірювання в реальному часі (ТАТ < 1 с) із завадостійкістю, еквівалентною методам, що не зазнають впливу мікробульбашок. Впровадження компенсаційного ІЧ-каналу підвищує надійність системи оптичного моніторингу та безпеку процедури штучного кровообігу загалом, забезпечуючи перфузіологу достовірні дані для прийняття рішень у рамках протоколів цілеспрямованої перфузії.

Перспективами подальших досліджень є експериментальна валідація методу на модельних розчинах та цільній крові в

лабораторних умовах, оптимізація конструкції проточної кювети з ІЧ-прозорих матеріалів, а також клінічна апробація прототипу в умовах реальних кардіохірургічних операцій із порівнянням результатів з референтними лабораторними аналізами.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ORCID ID та внесок авторів.

[0009-0002-2569-3707](#) (А, В, С) Дар'я Трухан

[0000-0002-4351-527X](#) (D, E) Микола Богомоллов

А – концепція роботи та дизайн; В – аналіз інформації; С – написання статті; D – критичний огляд; E – остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

- 2024 EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / A. Wahba, G. Kunst, F. De Somer et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2025. – Vol. 67, Issue 2. – ezae354. – DOI: 10.1093/ejcts/ezae354.
- Hyasat B. Real-time blood gas management: evaluating quantum perfusion system's accuracy against a standard blood gas analysis in CPB / B. Hyasat, A. Bani Hani, A. Al Sarairoh, R. Al Kirmeen // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2025. – Vol. 20. – P. 176. – DOI: 10.1186/s13019-025-03409-7.
- Mukaida H. Oxygen delivery-guided perfusion for the prevention of acute kidney injury: A randomized controlled trial / H. Mukaida, S. Matsushita, T. Yamamoto et al. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2023. – Vol. 165, Issue 2. – P. 750–760.e5. – DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.032.
- Do-Nguyen C.C. Oxygen delivery thresholds during cardiopulmonary bypass and risk for acute kidney injury / C.C. Do-Nguyen, D.L. Sturmer, G. Yang et al. // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2023. – Vol. 116, Issue 3. – P. 607–613. – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2023.04.049.
- Pratomo B.Y. Intraoperative goal-directed perfusion in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The roles of delivery oxygen index and cardiac index / B.Y. Pratomo, S. Sudadi, B.Y. Setianto, T.T. Novenanto // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2024. – Vol. 30, Issue 1. – ra.23-00188. – DOI: 10.5761/atcs.ra.23-00188.
- Magruder J.T. Correlating oxygen delivery on cardiopulmonary bypass with Society of Thoracic Surgeons outcomes following cardiac surgery / J.T. Magruder, S.J. Weiss, K.G. DeAngelis et al. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 164, Issue 3. – P. 997–1007. – DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.12.008.
- Gao P. Goal-directed perfusion for reducing acute kidney injury in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis / P. Gao, J. Liu, P. Zhang et al. // *Perfusion*. – 2023. – Vol. 38, Issue 3. – P. 591–599. – DOI: 10.1177/02676591211073783.
- Turra J. Prospective clinical study testing the efficacy and safety of a new formula to increase the precision of oxygen

- therapy in the initiation phase of cardiopulmonary bypass / J. Turra, D. Riesterer, C. Eisner et al. // *Perfusion*. – 2023. – Vol. 38, Issue 6. – P. 1203–1212. – DOI: 10.1177/02676591221100743.
9. Maslow A. Point-of-care hemoglobin/hematocrit testing: Comparison of methodology and technology / A. Maslow, A. Bert, A. Singh, J. Sweeney // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2016. – Vol. 30, Issue 2. – P. 352–362. – DOI: 10.1053/j.jvca.2015.11.010.
10. Stawschenko E. Current status of measurement accuracy for total hemoglobin concentration in the clinical context / E. Stawschenko, T. Schaller, B. Kern et al. // *Biosensors*. – 2022. – Vol. 12, Issue 12. – P. 1147. – DOI: 10.3390/bios12121147.
11. Gibert C. Hemoglobin determination with point-of-care testing, performance evaluation compared to central laboratory analyzers in transfusion decision / C. Gibert, F. Mestrallet, L. Desmurs et al. // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2023. – Vol. 45, Issue 5. – P. 678–684. – DOI: 10.1111/ijlh.14102.
12. Condello I. Goal-directed extracorporeal circulation: transferring the knowledge and experience from daily cardiac surgery to extracorporeal membrane oxygenation / I. Condello, G. Santarpino, G. Nasso et al. // *Perfusion*. – 2023. – Vol. 38, Issue 3. – P. 449–454. – DOI: 10.1177/02676591211063826.
13. Taylor-Williams M. Noninvasive hemoglobin sensing and imaging: optical tools for disease diagnosis / M. Taylor-Williams, G. Spicer, G. Bale, S.E. Bohndiek // *Journal of Biomedical Optics*. – 2022. – Vol. 27, Issue 8. – 080901. – DOI: 10.1117/1.JBO.27.8.080901.
14. Segers T. Optical verification and in-vitro characterization of two commercially available acoustic bubble counters for cardiopulmonary bypass systems / T. Segers, M.C. Stehouwer, F.M.J.J. de Somer et al. // *Perfusion*. – 2018. – Vol. 33, Issue 1. – P. 16–24. – DOI: 10.1177/0267659117722595.
15. Fang R. Multiple forward scattering reduces the measured scattering coefficient of whole blood in visible-light optical coherence tomography / R. Fang, I. Rubinoff, H.F. Zhang // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13, Issue 9. – P. 4510–4527. – DOI: 10.1364/BOE.459607.
16. Bosschaart N. A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood / N. Bosschaart, G.J. Edelman, M.C. Aalders et al. // *Lasers in Medical Science*. – 2014. – Vol. 29, Issue 2. – P. 453–479. – DOI: 10.1007/s10103-013-1446-7.
17. Roggan A. Optical properties of circulating human blood in the wavelength range 400–2500 nm / A. Roggan, M. Friebe, K. Dörschel et al. // *Journal of Biomedical Optics*. – 1999. – Vol. 4, Issue 1. – P. 36–46. – DOI: 10.1117/1.429919.
18. Heckl C. Spectrophotometric evaluation of hemolysis in plasma by quantification of free oxyhemoglobin, methemoglobin, and methemalbumin in presence of bilirubin / C. Heckl, A. Lang, A. Rühm et al. // *Journal of Biophotonics*. – 2021. – Vol. 14, Issue 5. – e202000461. – DOI: 10.1002/jbio.202000461.
19. Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1995) and specifications for international haemoglobinocyanide standard / A. Zwart, O.W. van Assendelft, B.S. Bull et al. // *Journal of Clinical Pathology*. – 1996. – Vol. 49, Issue 4. – P. 271–274. – DOI: 10.1136/jcp.49.4.271.
20. Ahn H.S. Accuracy of point-of-care testing devices for haemoglobin in the operating room: meta-analysis / H.S. Ahn, T. Lenet, R.W.D. Gilbert et al. // *BJS Open*. – 2024. – Vol. 8, Issue 1. – zrad148. – DOI: 10.1093/bjsopen/zrad148.
21. Mohnke K. Is noninvasive hemoglobin measurement suitable for children undergoing preoperative anesthesia consultation? / K. Mohnke, J. Smetprach, Y. Paumen et al. // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. – 2025. – Vol. 39, Issue 1. – P. 175–182. – DOI: 10.1007/s10877-024-01194-7.
22. Yoon S.B. Effect of hyperbilirubinemia on the accuracy of continuous non-invasive hemoglobin measurements in liver transplantation recipients / S.B. Yoon, C.W. Jung, T. Kim, H.C. Lee // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – P. 5072. – DOI: 10.1038/s41598-024-55837-5.
23. Oshina I. Beer–Lambert law for optical tissue diagnostics: current state of the art and the main limitations / I. Oshina, J. Spigulis // *Journal of Biomedical Optics*. – 2021. – Vol. 26, Issue 10. – 100901. – DOI: 10.1117/1.JBO.26.10.100901.
24. Delpy D.T. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement / D.T. Delpy, M. Cope, P. van der Zee et al. // *Physics in Medicine and Biology*. – 1988. – Vol. 33, Issue 12. – P. 1433–1442. – DOI: 10.1088/0031-9155/33/12/008.
25. Ranucci M. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: A randomized trial / M. Ranucci, I. Johnson, T. Willcox et al. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 156, Issue 5. – P. 1918–1927.e2. – DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.045.
26. Meinke M. Empirical model functions to calculate hematocrit-dependent optical properties of human blood / M. Meinke, G. Müller, J. Helfmann, M. Friebe // *Applied Optics*. – 2007. – Vol. 46, Issue 10. – P. 1742–1753. – DOI: 10.1364/ao.46.001742.
27. Myers G.J. Point of care hematocrit and hemoglobin in cardiac surgery: a review / G.J. Myers, J. Browne // *Perfusion*. – 2007. – Vol. 22, Issue 3. – P. 179–183. – DOI: 10.1177/0267659107080826.
28. Netz U.J. In-line optical monitoring of oxygen saturation and hematocrit for cardiopulmonary bypass: Adjustment-free and bloodless calibration / U.J. Netz, M. Friebe, J. Helfmann // *Photonics & Lasers in Medicine*. – 2015. – Vol. 4, Issue 2. – P. 187–192. – DOI: 10.1515/plm-2014-0053.
29. Zucchini L. A method for compensating hemoglobin interference in total serum bilirubin measurement using a simple two-wavelength reflectance photometer / L. Zucchini, C.D. Coda Zabetta, M. Ajčević, A. Accardo // *Sensors*. – 2024. – Vol. 24, Issue 20. – P. 6749. – DOI: 10.3390/s24206749.
30. Morita N. Real-time, non-invasive thrombus detection in an extracorporeal circuit using micro-optical thrombus sensors / N. Morita, D. Sakota, A. Oota-Ishigaki et al. // *International Journal of Artificial Organs*. – 2021. – Vol. 44, Issue 8. – P. 565–573. – DOI: 10.1177/0391398820978656.
31. Ayala L. Band selection for oxygenation estimation with multispectral/hyperspectral imaging / L. Ayala, F. Isensee, S.J. Wirkert et al. // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13, Issue 3. – P. 1224–1242. – DOI: 10.1364/BOE.441214.
32. Lychagov V. Non-invasive hemoglobin concentration measurements with multi-wavelength reflectance mode PPG sensor and CNN data processing / V. Lychagov, V. Semenov, E. Volkova et al. // *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. – 2023. – P. 1–4. – DOI: 10.1109/EMBC40787.2023.10341173.
33. Zhu J. A non-invasive hemoglobin detection device based on multispectral photoplethysmography / J. Zhu, R. Sun, H. Liu et al. // *Biosensors*. – 2024. – Vol. 14, Issue 1. – P. 22. – DOI: 10.3390/bios14010022.
34. Chen Y.-Y. Noninvasive hemoglobin quantification across different cohorts using a wearable diffuse reflectance spectroscopy system / Y.-Y. Chen, G.-H. Lai, C.-T. Chen et al. // *Biomedical Optics Express*. – 2024. – Vol. 15, Issue 3. – P. 1739–1749. – DOI: 10.1364/BOE.517645.

35. Cuartas-Vélez C. Non-invasive quantification of total hemoglobin concentrations by visible-light spectroscopic optical coherence tomography: a validation study on healthy volunteers / C. Cuartas-Vélez, I. Gómez-Gallego et al. // *Biomedical Optics Express*. – 2025. – Vol. 16, Issue 4. – P. 1569–1581. – DOI: 10.1364/BOE.549671.

REFERENCES

1. A. Wahba et al., “2024 EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery,” *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 67, no. 2, ezae354, 2025. DOI: 10.1093/ejcts/ezae354.
2. B. Hyasat, A. Bani Hani, A. Al Saraireh, and R. Al Kirmeen, “Real-time blood gas management: evaluating quantum perfusion system’s accuracy against a standard blood gas analysis in CPB,” *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 20, p. 176, 2025. DOI: 10.1186/s13019-025-03409-7.
3. H. Mukaida et al., “Oxygen delivery-guided perfusion for the prevention of acute kidney injury: A randomized controlled trial,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 165, no. 2, pp. 750–760.e5, 2023. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.032.
4. C.C. Do-Nguyen et al., “Oxygen delivery thresholds during cardiopulmonary bypass and risk for acute kidney injury,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 116, no. 3, pp. 607–613, 2023. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2023.04.049.
5. B.Y. Pratomo, S. Sudadi, B.Y. Setianto, and T.T. Novenanto, “Intraoperative goal-directed perfusion in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The roles of delivery oxygen index and cardiac index,” *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 30, no. 1, ra.23-00188, 2024. DOI: 10.5761/atcs.ra.23-00188.
6. J.T. Magruder et al., “Correlating oxygen delivery on cardiopulmonary bypass with Society of Thoracic Surgeons outcomes following cardiac surgery,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 164, no. 3, pp. 997–1007, 2022. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.12.008.
7. P. Gao et al., “Goal-directed perfusion for reducing acute kidney injury in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis,” *Perfusion*, vol. 38, no. 3, pp. 591–599, 2023. DOI: 10.1177/02676591211073783.
8. J. Turra et al., “Prospective clinical study testing the efficacy and safety of a new formula to increase the precision of oxygen therapy in the initiation phase of cardiopulmonary bypass,” *Perfusion*, vol. 38, no. 6, pp. 1203–1212, 2023. DOI: 10.1177/02676591221100743.
9. A. Maslow, A. Bert, A. Singh, and J. Sweeney, “Point-of-care hemoglobin/hematocrit testing: Comparison of methodology and technology,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 30, no. 2, pp. 352–362, 2016. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.11.010.
10. E. Stawschenko et al., “Current status of measurement accuracy for total hemoglobin concentration in the clinical context,” *Biosensors*, vol. 12, no. 12, p. 1147, 2022. DOI: 10.3390/bios12121147.
11. C. Gibert et al., “Hemoglobin determination with point-of-care testing, performance evaluation compared to central laboratory analyzers in transfusion decision,” *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 45, no. 5, pp. 678–684, 2023. DOI: 10.1111/ijlh.14102.
12. I. Condello et al., “Goal-directed extracorporeal circulation: transferring the knowledge and experience from daily cardiac surgery to extracorporeal membrane oxygenation,” *Perfusion*, vol. 38, no. 3, pp. 449–454, 2023. DOI: 10.1177/02676591211063826.
13. M. Taylor-Williams, G. Spicer, G. Bale, and S.E. Bohndiek, “Noninvasive hemoglobin sensing and imaging: optical tools for disease diagnosis,” *J. Biomed. Opt.*, vol. 27, no. 8, 080901, 2022. DOI: 10.1117/1.JBO.27.8.080901.
14. T. Segers et al., “Optical verification and in-vitro characterization of two commercially available acoustic bubble counters for cardiopulmonary bypass systems,” *Perfusion*, vol. 33, no. 1, pp. 16–24, 2018. DOI: 10.1177/0267659117722595.
15. R. Fang, I. Rubinoff, and H.F. Zhang, “Multiple forward scattering reduces the measured scattering coefficient of whole blood in visible-light optical coherence tomography,” *Biomed. Opt. Express*, vol. 13, no. 9, pp. 4510–4527, 2022. DOI: 10.1364/BOE.459607.
16. N. Bosschaart, G.J. Edelman, M.C. Aalders, T.G. van Leeuwen, and D.J. Faber, “A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood,” *Lasers Med. Sci.*, vol. 29, no. 2, pp. 453–479, 2014. DOI: 10.1007/s10103-013-1446-7.
17. A. Roggan, M. Friebel, K. Dörschel, A. Hahn, and G. Müller, “Optical properties of circulating human blood in the wavelength range 400–2500 nm,” *J. Biomed. Opt.*, vol. 4, no. 1, pp. 36–46, 1999. DOI: 10.1117/1.429919.
18. C. Heckl et al., “Spectrophotometric evaluation of hemolysis in plasma by quantification of free oxyhemoglobin, methemoglobin, and methemalbumin in presence of bilirubin,” *J. Biophotonics*, vol. 14, no. 5, e202000461, 2021. DOI: 10.1002/jbio.202000461.
19. A. Zwart et al., “Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1995) and specifications for international haemoglobinocyanide standard,” *J. Clin. Pathol.*, vol. 49, no. 4, pp. 271–274, 1996. DOI: 10.1136/jcp.49.4.271.
20. H.S. Ahn et al., “Accuracy of point-of-care testing devices for haemoglobin in the operating room: meta-analysis,” *BJS Open*, vol. 8, no. 1, zrad148, 2024. DOI: 10.1093/bjsopen/zrad148.
21. K. Mohnke et al., “Is noninvasive hemoglobin measurement suitable for children undergoing preoperative anesthesia consultation?,” *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 39, no. 1, pp. 175–182, 2025. DOI: 10.1007/s10877-024-01194-7.
22. S.B. Yoon, C.W. Jung, T. Kim, and H.C. Lee, “Effect of hyperbilirubinemia on the accuracy of continuous non-invasive hemoglobin measurements in liver transplantation recipients,” *Sci. Rep.*, vol. 14, p. 5072, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-55837-5.
23. I. Oshina and J. Spigulis, “Beer–Lambert law for optical tissue diagnostics: current state of the art and the main limitations,” *J. Biomed. Opt.*, vol. 26, no. 10, 100901, 2021. DOI: 10.1117/1.JBO.26.10.100901.
24. D.T. Delpy et al., “Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 33, no. 12, pp. 1433–1442, 1988. DOI: 10.1088/0031-9155/33/12/008.
25. M. Ranucci et al., “Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: A randomized trial,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 156, no. 5, pp. 1918–1927.e2, 2018. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.045.
26. M. Meinke, G. Müller, J. Helfmann, and M. Friebel, “Empirical model functions to calculate hematocrit-dependent optical properties of human blood,” *Appl. Opt.*, vol. 46, no. 10, pp. 1742–1753, 2007. DOI: 10.1364/ao.46.001742.
27. G.J. Myers and J. Browne, “Point of care hematocrit and hemoglobin in cardiac surgery: a review,” *Perfusion*, vol. 22, no. 3, pp. 179–183, 2007. DOI: 10.1177/0267659107080826.
28. U.J. Netz, M. Friebel, and J. Helfmann, “In-line optical monitoring of oxygen saturation and hematocrit for cardiopulmonary bypass: Adjustment-free and bloodless calibration,” *Photonics Lasers Med.*, vol. 4, no. 2, pp. 187–192, 2015. DOI: 10.1515/plm-2014-0053.

29. L. Zucchini, C.D. Coda Zabetta, M. Ajčević, and A. Accardo, "A method for compensating hemoglobin interference in total serum bilirubin measurement using a simple two-wavelength reflectance photometer," *Sensors*, vol. 24, no. 20, p. 6749, 2024. DOI: 10.3390/s24206749.
30. N. Morita et al., "Real-time, non-invasive thrombus detection in an extracorporeal circuit using micro-optical thrombus sensors," *Int. J. Artif. Organs*, vol. 44, no. 8, pp. 565–573, 2021. DOI: 10.1177/0391398820978656.
31. L. Ayala et al., "Band selection for oxygenation estimation with multispectral/hyperspectral imaging," *Biomed. Opt. Express*, vol. 13, no. 3, pp. 1224–1242, 2022. DOI: 10.1364/BOE.441214.
32. V. Lychagov et al., "Non-invasive hemoglobin concentration measurements with multi-wavelength reflectance mode PPG sensor and CNN data processing," in *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. (EMBC)*, 2023, pp. 1–4. DOI: 10.1109/EMBC40787.2023.10341173.
33. J. Zhu et al., "A non-invasive hemoglobin detection device based on multispectral photoplethysmography," *Biosensors*, vol. 14, no. 1, p. 22, 2024. DOI: 10.3390/bios14010022.
34. Y.-Y. Chen et al., "Noninvasive hemoglobin quantification across different cohorts using a wearable diffuse reflectance spectroscopy system," *Biomed. Opt. Express*, vol. 15, no. 3, pp. 1739–1749, 2024. DOI: 10.1364/BOE.517645.
35. C. Cuartas-Vélez et al., "Non-invasive quantification of total hemoglobin concentrations by visible-light spectroscopic optical coherence tomography: a validation study on healthy volunteers," *Biomed. Opt. Express*, vol. 16, no. 4, pp. 1569–1581, 2025. DOI: 10.1364/BOE.549671.

UDC 615.471:616.12-089.819.5

IMPROVING THE ACCURACY OF OPTICAL HEMOGLOBIN AND HEMATOCRIT DETERMINATION IN CARDIOPULMONARY BYPASS CIRCUITS USING SPECTRAL NOISE COMPENSATION

Daria Trukhan

d.trukhan-fbmi26@lil.kpi.ua

Mykola Bogomolov

mfbogomolov@gmail.com

Faculty of Biomedical Engineering
National Technical University of Ukraine
"Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"
Kyiv, Ukraine

Abstract – During cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB), continuous monitoring of hemoglobin (Hb) concentration and hematocrit (Hct) is critically important for patient safety. Existing laboratory methods are characterized by a significant turnaround time (TAT) delay, which makes immediate perfusion correction impossible. In-line optical methods, although providing continuous measurements, are vulnerable to hydrodynamic noise, in particular the effect of air microbubbles and hemolysis, which leads to a false interpretation of scattering signals as changes in analyte concentration. The aim of the study is to develop an improved optical technique for determining Hb and Hct in the CPB circuit, which provides automatic real-time compensation for errors caused by gaseous inclusions. A hybrid dual-wavelength method based on the modified Lambert-Beer law and Mie scattering theory is proposed. The measurement channel (805 nm, isobestic point) records the combined absorption and scattering signal, while the compensation channel (1300 nm) isolates the pure scattering signal from inhomogeneities. Comparative analysis with baseline methods confirmed the elimination of systematic error caused by microbubbles, while maintaining an accuracy of at least ± 0.5 g/dL. The implementation of a compensatory IR channel increases the noise immunity of in-line optical monitoring and ensures reliable Hb/Hct determination during CPB without intervention in the hydraulic design of the circuit.

Key words: hemoglobin, hematocrit, cardiopulmonary bypass, optical spectrophotometry, dual-wavelength method, noise compensation, microbubbles, Lambert-Beer law, isobestic point.

UDC 004.94; 612.133

DOI: 10.20535/.2026.2(22).359663

MODELING BLOOD FLOW WITH ROTATION THROUGH ELASTOACTIVE VESSELS OF THE HUMAN ARTERIAL CIRCULATORY SYSTEM

*Yevgenii Rudnikov*¹

erudni67@gmail.com

*Oleksii Tsybaliuk*²

o.tsybaliuk.zk41mn.fbmi26@lil.kpi.ua

*Anhelina Podyman*²

anhelinapodyman@gmail.com

*Serhii Lysenko*³

Sergiy.lysenko@upr.edu

*Ievgen Nastenکو*²

nastenکو.e@gmail.com

¹Molecular Physics Department

Taras Shevchenko National University

Kyiv, Ukraine

²Biomedical Department

National Technical University of Ukraine

"Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

Kyiv, Ukraine

³Department of Physics

University of Puerto Rico

Mayaguez, USA

Abstract – The process of blood flow, incorporating rotation and dissipation within the elastic-active vessels of the human arterial system, was investigated through biophysical modeling based on a proposed modified Bernoulli equation. The equation was enhanced by integrating contributions that account for the input of momentum and angular momentum from the heart, the elasticity and activity of arterial vessels, flow rotation, and energy dissipation due to internal friction. A new calculation algorithm is proposed, according to which the translational and rotational components of the motion are considered separately. Within the framework of the proposed model, it was shown that the rotation of the blood flow, as evidenced by experimental Doppler data, leads to an increase in the translational velocity of the blood flow. It is shown that taking into account the activity of the vessels leads to both an increase in the linear velocity of the blood flow and an increase in the angular velocity of the blood flow rotation. The properties of the Bernoulli equation improved by the authors allow us to reproduce the change in pressure during the cardiac cycle, which radically distinguishes the results of the modeling from the predictions of traditional hydrodynamics. It is shown that for a correct description of the characteristic features of blood flow through arterial vessels, consideration of elastic and active factors must be carried out simultaneously, in a coordinated manner. It is shown that taking into account only the elastic contribution does not allow us to qualitatively correctly reflect the nature of the change in velocity, angular velocity and the corresponding kinetic contributions to the improved Bernoulli equation. The authors noted that the rotation of the blood flow and the activity of arterial vessels provide the possibility of a significant reduction in the energy expenditure of the heart in the process of blood transportation. The developed approach can serve as the basis for planning the directions of further clinical and experimental research, can be applied to various special cases: branching of vessels, changes in the thickness and shape of the vessel at different orientations in the Earth's gravitational field, under the microgravity conditions of space flight, taking into account the inverse relationships of the translational and rotational components of motion due to the spiral shape of the vessels..

Keywords: cardiovascular system, blood flow, elastic-active arterial vessels, internal friction, rotational energy.

I. INTRODUCTION

The human circulatory system has remained one of the most extensively modeled physiological systems for over a century [1-11]. Despite this, the vast majority of existing models for blood flow within the arterial system (hemodynamics) represent it solely as translational movement.

However, the anatomical structure and specific contraction patterns of the heart induce rotational blood flow within the arterial system. The preservation and maintenance of this rotation are further ensured by the three-dimensional, helical anatomical architecture of the major vessels (including the aortic arch, the active behavior of muscular arteries, and, presumably, elastic-muscular arterial vessels).

On the other hand, the helical structure of major arteries increases their overall length [12-15]. Theoretically, this should lead to higher energy expenditure during blood transport due to a larger friction surface; however, this is not observed experimentally.

One recognized mechanism for reducing energy expenditure during blood transport is the so-called "peripheral heart" effect, specifically the peristaltic-like motion of arterial walls. The arterial walls incorporate a muscular component within their structure. Throughout the cardiac cycle, the cyclic influence of shear stress triggers the production of nitric oxide (NO) by the vascular endothelium [16-19].

Rotational blood flow in all segments of the aorta, as well as the pulmonary and carotid arteries, is clearly visualized via Doppler ultrasound examination [20-24] along the short axis – specifically, in the transverse plane relative to the axis of translational blood movement.

Another promising hypothesis, the validity of which remains largely unexplored, is the potential formation of a vortex ring within the

arterial system, driven by cardiac contractions [25-31]. This hypothesis is supported, firstly, by the pulsatile ejection of blood during the ventricular ejection period, and secondly, by the near-total cessation of blood flow in arterial vessels at the end of diastole, a phenomenon clearly visualized through Doppler ultrasound investigations.

The authors' analysis of this phenomenon suggests a potential shift from the traditional sliding friction mechanism inherent in viscous blood flow to a rolling friction mechanism facilitated by the vortex ring. This transition implies a dramatic reduction in energy expenditure during blood transport through the major arteries, particularly when coupled with other optimization mechanisms of hemodynamic energy efficiency [32-35].

At present, it remains unclear which clinical diagnostic tools could effectively visualize and provide direct validation for the hypothesis of vortex ring formation within the arterial system. Consequently, the primary approach to resolving this contentious issue today lies in comprehensive mathematical modeling of rotational blood flow, integrated with other vascular mechanisms of energy conservation.

Modeling and conducting computational experiments are essential for investigating blood flow characteristics under pathological conditions of the heart and major vessels—such as heart valve disease, myocardial infarction, and aneurysms of the aorta or major arteries—as well as for the strategic planning of clinical and experimental research.

The objective of this study is to utilize physical and mathematical modeling to investigate the mechanisms of rotational blood flow through elastic-active arterial vessels. Establishing these mechanisms serves as a foundational requirement for directing and

planning future clinical and experimental research.

II. RESEARCH OBJECTIVE

The objective of this study is to utilize physical and mathematical modeling to investigate the mechanisms of rotational blood flow through elastic-active arterial vessels. Establishing these mechanisms serves as a foundational requirement for directing and planning future clinical and experimental research.

III. MATERIALS AND METHODS

The Bernoulli equation [36,37], which represents a certain manifestation of the law of conservation of energy, usually takes into account changes in potential energy and the kinetic energy of translational motion. In this case, transformations between different forms of mechanical energy occur while preserving the total mechanical energy of the system. It follows that applying this equation to describe blood flow while accounting for the impulse supplied by the heart must additionally consider the periodic input of mechanical energy into the vessel, which occurs at the beginning of each systolic period.

On the other hand, if only energy input were present in the blood flow system, this would lead to its unlimited accumulation, which does not occur in natural blood flow processes. Therefore, it is also necessary to account for energy losses due to internal friction. In this respect, a certain physical analogy can be observed between fluid transport through the human circulatory system and electric current in an electrical circuit with an electromotive force, reactive elements such as capacitors and inductors, and active resistance [38,39].

In the case of blood flow, the system factors between which energy is redistributed

without changing its total amount include the kinetic energy of motion and the potential energy in the Earth's gravitational field, and, when vessel elasticity is considered, also the potential energy of the elastic vessel walls. These factors act as reactive elements of the system. The energy supply during blood ejection into the aorta from the left ventricle of the heart is analogous to an electromotive force, while internal friction corresponds to active resistance. In this case, the Bernoulli equation constant [36,37] should characterize only the reactive factors of the system, whereas the energy supplied by the heart, over time intervals significantly longer than one cardiac cycle, must be compensated by energy dissipation in order to maintain homeostasis of the human body.

The presence of blood flow rotation in arterial vessels is indicated by Doppler studies [20-24]. The activity of arterial vessels is associated with the chemical reaction of nitric oxide (NO) release, which leads to an increase in vessel wall elasticity, followed by restoration of vessel stiffness after completion of the chemical reaction [16-19].

On the authors' opinion, such a basic analysis of energy transformations during blood flow has not received sufficient attention in the scientific literature. Based on the idea that this basic level of accounting for biophysical processes should form the foundation for modeling blood flow in the human circulatory system, the Bernoulli equation in this work was modified to include the main biophysical factors of blood flow. Particular attention is paid to blood flow rotation and arterial vessel activity.

1. Improvement of the Bernoulli Equation for an Elastic Arterial Vessel

We assume that the vessel expansion phase resulting from blood ejection by the heart lasts during the first half of systole (0.2 s). This equation must take into account the elasticity of

the vessel walls and energy losses due to friction during blood flow. The modified Bernoulli equation for laminar blood flow during the vessel expansion phase is written as

$$\Delta P_1 = \frac{\rho \cdot u^2}{2} + \frac{k \cdot x^2}{2 \cdot \pi \cdot (R_0 + x)^2} + a \cdot \rho \cdot u^2 \cdot t \quad [kPa] \quad (1)$$

The second term in equation (1) is determined per unit length by the potential energy of the elastic vessel wall $kx^2/2$. In the Bernoulli equation per unit length $l = 1$, this yields an additional term $k \cdot x^2 / (2 \cdot V) = k \cdot x^2 / (2 \cdot S \cdot l) = k \cdot x^2 / (2 \cdot \pi \cdot R^2) = k \cdot x^2 / (2 \cdot \pi \cdot (R_0 + x))^2$. The third term in equation (1) accounts for energy dissipation due to laminar blood flow. It is assumed that the resistive force is proportional to velocity u . The dissipated energy is proportional to the force and displacement. The displacement is proportional to velocity u and time t . A larger blood mass m leads to energy losses due to friction proportional to mass. Thus, the dissipated energy can be written as $a \cdot m \cdot m \cdot u^2 \cdot t$, and in the Bernoulli equation per unit volume this term takes the form $a \cdot \rho \cdot u \cdot t$, where $a = const$ is the friction coefficient.

The modified Bernoulli equation for blood flow with rotation during the vessel expansion phase is written as

$$\Delta P_1 + \Delta P_2 = \frac{\rho \cdot u^2}{2} + \frac{k \cdot x^2}{2 \cdot \pi \cdot (R_0 + x)^2} + \frac{l \cdot w^2}{2 \cdot V} + a \cdot \rho \cdot u^2 \cdot t + a_1 \cdot \rho \cdot Q \cdot u^2 \cdot t \quad [kPa] \quad (2)$$

In equation (2), rotational motion of blood during flow is additionally taken into account. Here, ΔP or $\Delta P_1 + \Delta P_2$ represents the contribution to system pressure due to energy supplied by the heart.

The rotational kinetic energy $I \cdot \omega^2/2$ is also considered, which contributes to the Bernoulli equation $I \cdot \omega^2/(2V)$. For a

cylindrical solid fluid element $I = m \cdot R^2/2$. Then this term will be written as $I = (mR^2/2) \cdot \omega^2/(2V) = \rho R^2 \cdot v^2/4$. The linear velocity of rotational motion is determined by the lever arm radius R and angular velocity: $v = \omega R$. Then $w^2 = v^2/R^2$. As a result, the term in the Bernoulli equation accounting for rotational kinetic energy of blood flow is obtained: $(mR^2/2) \cdot w^2/(2V) = \rho R^2 \cdot w^2/4 = \rho \cdot v^2/4 = Q \cdot \rho \cdot u^2/4$. Here Q is the proportionality coefficient between the kinetic energy of rotational motion and the kinetic energy of translational motion $\rho v^2/4 = Q\rho u^2/4$. It is assumed that this proportionality arises from the geometry of the system.

The fifth term in equation (2) accounts for energy dissipation due to rotational blood flow. This dissipation is written similarly to translational motion but for the linear velocity of rotational motion u , with friction coefficient a_1 and assuming proportionality (with coefficient Q) between the kinetic energy of rotational and translational motion $\rho v^2/4 = Q\rho u^2/4$. Thus, dissipation during rotation is written analogously as $a_1 \rho v^2 \cdot t = a_1 \rho Q u^2 \cdot t$.

The Bernoulli equation accounting for rotation can be rewritten as

$$\Delta P_1 + \Delta P_2 = \frac{\rho \cdot u^2}{2} + \frac{k \cdot x^2}{2 \cdot \pi \cdot (R_0 + x)^2} + \frac{Q \cdot \rho \cdot u^2}{4} + a \cdot \rho \cdot u^2 \cdot t + a_1 \cdot \rho \cdot Q \cdot u^2 \cdot t \quad [kPa] \quad (3)$$

We assume that the friction resistance coefficient for rotational motion a_1 is significantly smaller than that for translational motion a . This assumption is based on the presence of vortex motion during human arterial blood flow, which results in rolling friction of vortex motion being much smaller than sliding friction during translational motion.

Case of translational blood flow

Let us denote ΔP_1 as the excess pressure relative to its minimum value in the vessel at the end of diastole. It is determined by the diagonal components of the initial stress tensor. We assume that the elastic force of the vessel wall, which tends to return it to its equilibrium position, is proportional to the displacement of the stretched vessel. Then the displacement x of the elastic vessel is proportional to the initial change in the contribution of the diagonal components of the initial stress tensor ΔP_1 :

$$x = \frac{\Delta P_1}{b} \quad [mm] \quad (4)$$

The variations of ΔP_1 and x were described by sigmoid functions, given respectively as:

$$\Delta P_1 = b \cdot \left(\frac{2 \cdot c}{1 + \exp(-(q \cdot t)^n)} - 1 \right) \quad [kPa] \quad (5)$$

$$x = \frac{2 \cdot c}{1 + \exp(-(q \cdot t)^n)} - 1 \quad [mm] \quad (6)$$

The change in ΔP_1 occurs due to the work of the heart, which supplies blood with kinetic energy and momentum. The change in pressure ΔP_1 causes vessel stretching, resulting in displacement x .

Case of blood flow with rotation

We proceed from the assumption that the contribution to the Bernoulli equation from the off-diagonal components of the stress tensor is proportional to pressure. The basis for this assumption is the existing synchronization of horizontal librations (which determine blood rotation) and vertical oscillations (which determine translational blood flow) of the heart. A parameter f is introduced as the proportionality coefficient between ΔP_2 and ΔP_1 , such $\Delta P_2 = f \cdot \Delta P_1$. Then:

$$\Delta P_1 + \Delta P_2 = f \cdot b \cdot \left(\frac{2 \cdot c}{1 + \exp(-(q \cdot t)^n)} - 1 \right) \quad [kPa] \quad (7)$$

Here ΔP_1 is the excess pressure determined by the diagonal components of the initial stress tensor relative to its minimum value in the

vessel; ΔP_2 is the excess contribution from the off-diagonal components of the initial stress tensor in the presence of blood flow rotation; and $\Delta P = \Delta P_1 + \Delta P_2$ is the excess contribution to the Bernoulli equation determined by the stress tensor. It includes both radial forces determining pressure and tangential forces determining shear stress in the case of rotational blood flow.

After stretching the vessel, we next consider the compression phase. We assume that this phase lasts during the second half of systole (from 0.2 to 0.4 s from the beginning of systole). In this phase, the modified Bernoulli equation for laminar blood flow in humans is written as:

$$\Delta P_1 = \frac{\rho \cdot u^2}{2} + \frac{k \cdot x^2}{2 \cdot \pi \cdot (R_0 + x)^2} + a \cdot \rho \cdot u^2 \cdot t \quad [kPa] \quad (8)$$

The modified Bernoulli equation for blood flow with rotation during the vessel compression phase is written as:

$$\Delta P_1 + \Delta P_2 = \frac{\rho \cdot u^2}{2} + \frac{k \cdot x^2}{2 \cdot \pi \cdot (R_0 + x)^2} + \frac{Q \cdot \rho \cdot u^2}{4} + a \cdot \rho \cdot u^2 \cdot t + a_1 \cdot \rho \cdot Q \cdot u^2 \cdot t \quad [kPa] \quad (9)$$

We assume that, unlike the expansion phase, in the case of an elastic vessel during the compression phase energy is not supplied but only dissipated. Therefore, for laminar blood flow and for blood flow with rotation, $\Delta P_1 = const$ or $\Delta P_1 + \Delta P_2 = const$, respectively.

Energy redistribution occurs, whereby the potential energy of the stretched vessel is converted into the kinetic energy of translational blood flow for laminar flow and into translational-rotational kinetic energy for blood flow with rotation.

The amount of potential energy stored by the elastic vessel wall during the expansion phase is fully released during the compression phase. Therefore, the presented graphs of vessel wall displacement x for the expansion and

compression phases are approximately symmetric $k = const$.

This energy is redistributed among other forms of mechanical energy in the system, in particular being spent on accelerating the translational motion of blood flow.

Unlike the vessel expansion phase, during the compression phase the character of variation of x is determined by vessel elasticity and can be described by a function opposite to that for stretching:

$$x = 2 - \frac{2 \cdot c}{1 + \exp(-(q \cdot t)^n)} \quad [mm] \quad (10)$$

In this formula, time $t_2 = t - 0.2$ is measured from the beginning of the compression phase of systole; $q = const$ sets the time scale and is selected in the model such that the systolic duration equals 4 seconds. The exponent n determines the steepness of the S-shaped function for the formulas:

$$x = \frac{2 \cdot c}{1 + \exp(-(q \cdot t)^n)} - 1 \quad [mm] \quad (11)$$

and

$$x = 2 - \frac{2 \cdot c}{1 + \exp(-(q \cdot t)^n)} \quad [mm] \quad (12)$$

for the expansion and compression phases, respectively. The first process lasts from 0 to 0.2 s, while the second process lasts from 0.2 to 0.4 s.

A modeling assumption was adopted that this phase occupies the first half of systole (0.2 s). The refined equation accounts for arterial wall elasticity, the inflow of kinetic energy imparted by the heart, and frictional energy dissipation during blood flow.

The proposed S-shaped temporal dependences of the vessel wall displacement

during expansion and compression of an elastic arterial vessel are shown in Figure 1 and Figure 2.

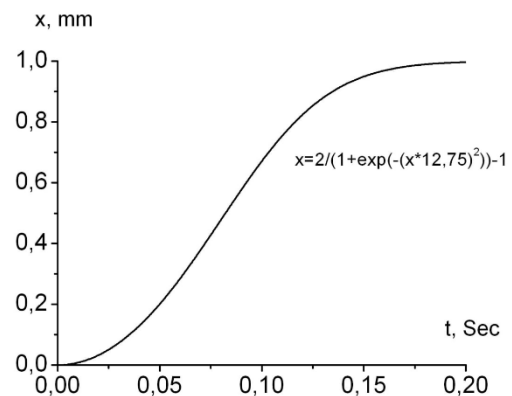


Figure 1: Time dependence of the displacement of the normal coordinate of the elastic arterial vessel x during the expansion phase

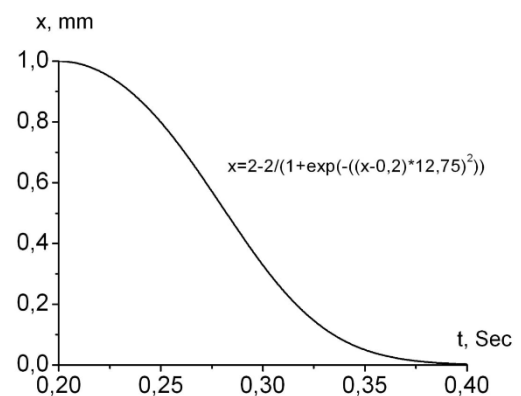


Figure 2: Time dependence of the displacement of the normal coordinate of the elastic arterial vessel x during the compression phase

Taking internal friction into account, temporal dependences of a number of mechanical quantities during systole were obtained, in particular the time dependence of arterial pressure. This dependence is shown in Figure 3.

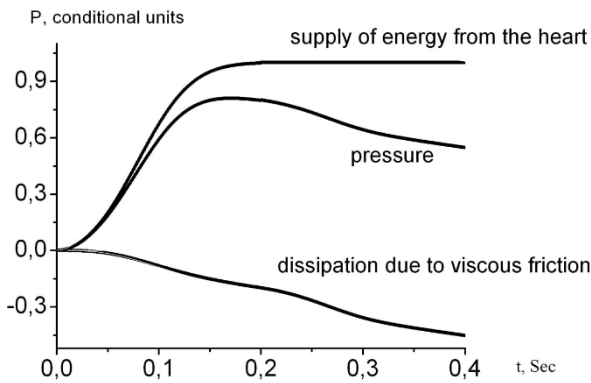


Figure 3: Calculated time dependence of pressure variation during systole for an arterial vessel

Figure 3 shows the pressure variation during systole, the initial contribution of the stress tensor due to the momentum supplied by the heart, and the contribution from dissipation during blood flow due to internal friction.

It can be seen that this dependence qualitatively agrees with the experimental dependence of this quantity (see Figure 4).

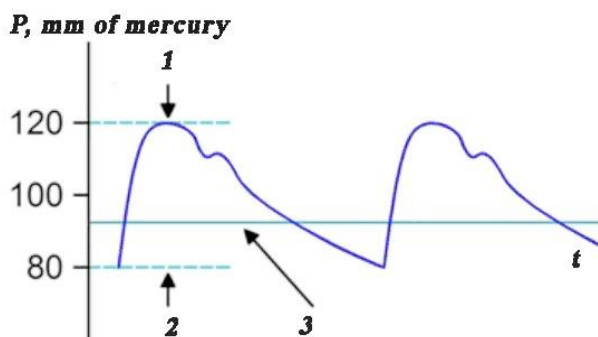


Figure 4: Typical experimental time dependence of pressure variation in an arterial vessel. 1 – systolic pressure, 2 – diastolic pressure, 3 – mean arterial pressure during the cardiac cycle.

Blood flow modeling was mainly carried out for the systolic period. The improved Bernoulli equation accounts for vessel wall elasticity, kinetic energy supplied by the heart, energy dissipation due to internal friction, the

elasticity coefficient of elastic vessels, and the kinetic energy of both translational and rotational motion during blood flow.

The presence of rotational effects during blood flow is confirmed by experimental Doppler studies. In the authors' opinion, insufficient attention has been paid to this phenomenon by researchers in this field. In this study, rotational processes and internal friction during blood flow through elastic arterial vessels of the human circulatory system are modeled using the Bernoulli equation improved by the authors, which accounts for vessel elasticity, energy transformations, and friction during blood flow.

Note that the classical Bernoulli equation assumes that the total mechanical energy of the system remains constant.

In the proposed model, pressure variation during systole is determined by energy supplied by the cardiac impulse and by energy dissipation due to internal friction during translational and rotational motion.

The influence of vessel elasticity and blood flow rotation on blood flow velocity was modeled. The results of this modeling are shown in Figure 6.

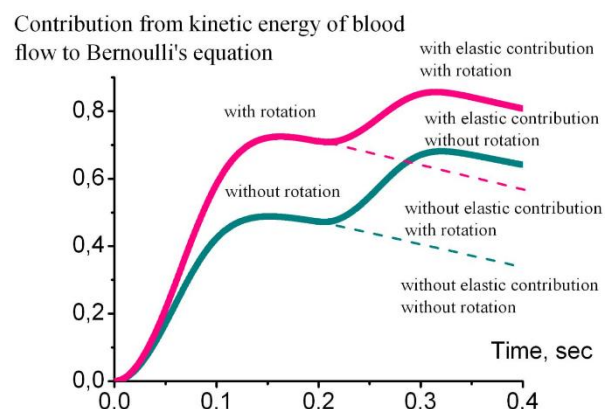


Figure 5: Dependence of the kinetic contribution to the Bernoulli equation on vessel wall elasticity, taking into account blood flow rotation during systole.

As can be seen from Figure 5, elasticity of arterial vessel walls and blood flow rotation affect blood flow velocity. Both factors, when present, increase blood flow velocity.

Blood flow rotation, as indicated by experimental Doppler data, should lead to an increase in translational blood flow velocity. This implies that blood rotation results in more efficient heart performance.

2. Improvement of the Blood Flow Model Considering Vessel Activity

At the next stage of modeling, the translational and rotational components of blood flow were separated, starting from the injection of blood into the aorta from the heart.

The diagonal output components of the stress tensor associated with the supply of the initial linear momentum of blood from the heart determine pressure and translational blood flow. The non-diagonal output components of the stress tensor associated with the supply of the initial angular momentum of blood from the heart determine the rotational motion of blood. A modeling assumption was proposed that the rotational blood flow decreases at the end of diastole but does not completely stop, while according to experimental data the translational blood flow stops at the end of diastole. According to the authors, this assumption does not lead to additional energy losses, since dissipation in rotational motion is assumed to be significantly lower than dissipation in translational motion.

Figure 6 shows the calculated temporal dependences of the contributions of the diagonal (pressure) and non-diagonal parts of the stress tensor.

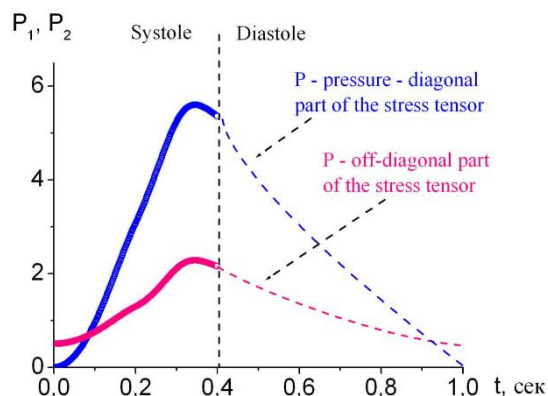


Figure 6: Model calculation of the temporal dependence of pressure change and the non-diagonal part of the stress tensor according to the improved Bernoulli equation for an active arterial vessel. Solid lines correspond to systole, dashed lines to diastole.

Rotational blood flow can be separated into the effects of twisting of blood flow around the vessel axis and rolling effects around an axis perpendicular to the vessel axis. These components are not independent and are related by Euler equations for angular velocities, while the direction of energy redistribution between rotational degrees of freedom is determined by Le Chatelier's principle. Together, the superposition of these two types of rotational motion in the vessel forms a rotational blood flow in the form of a spiral vortex cord.

The activity of vessels of the human arterial circulatory system was also taken into account. Vessel activity is ensured by the NO reaction in the epithelial walls. When an impulse of blood is supplied from the heart, the epithelial walls stretch, which reduces the stiffness coefficient of the vessel walls. After the NO reaction ends, vessel stiffness is restored due to the energy of the chemical reaction, which contributes to the intensification of blood flow and acts as an additional energy source for translational flow.

Similarly, the torsional elasticity of the vessel leads to its greater untwisting during the supply of angular momentum from the heart and then to the restoration of a more twisted state due to the energy of the chemical reaction, which

contributes to enhancement of rotational blood flow.

The activity of arterial vessels of the human circulatory system was model-described by sigmoidal functions analogous to those used to describe the activity of blood ejection from the heart.

The contributions of dissipation of translational motion and dissipation of rotational motion were also separately taken into account in the modified Bernoulli equation.

Steps of improving the Bernoulli equation

Below are the main steps implemented in improving the classical Bernoulli equation. The classical Bernoulli equation is $const = \pm U_{Grav} + K_1 + P$, where U_{Grav} is the contribution of the potential energy of the vessel in the gravitational field, K_1 is the contribution of the kinetic energy of translational blood flow, and P is pressure.

Improvement of the Bernoulli equation was carried out in the following steps: 1. rigid vessels; 2. elastic vessels; 3. elastic vessels with blood transport involving twisting and rolling; 4. elastic vessels with blood transport involving twisting and rolling, taking gravity into account; 5. elastic-active arterial vessels with blood transport taking gravity into account.

The following active hydrodynamic elements of the improved Bernoulli equations were used, which are absent in the traditional Bernoulli equation:

1. supply of linear momentum from the heart ΔP_{01} , supply of angular momentum from the heart after passing through the twisted blades of the aortic valve ΔP_{02} , supply of energy from the NO chemical reaction $A = A_1 + A_2$, after completion of which restoration of epithelial stiffness A_1 and its twisting A_2 occurs, supply from the potential energy of a blood segment in the gravitational field of the Earth $\pm U_{Grav}$

relative to the potential energy of the heart, which acts as an external energy source;

2. active elements of resistance to blood motion: dissipation energy of translational blood motion $-D_1$ and dissipation of blood twisting $-D_2$.

Reactive hydrodynamic elements of the improved Bernoulli equations were also used in the applied model:

3. contribution from translational blood motion K_1 and its twisting K_2 ;

4. contribution from the potential energy of stretching – compression U_1 and untwisting – twisting U_2 of the elastic epithelium of the arterial vessel.

Within this model, the contribution from the stress tensor is determined by:

a) the radial part of the stress tensor, whose contribution is equal to pressure $P_1 = P$;

b) the tangential part of the stress tensor P_2 .

For an elastic vessel with rotational blood flow:

$$P_1 = P = \Delta P_{01} - D_1 - U_1 - K_1 \text{ [kPa]}$$

$$P_2 = \Delta P_{02} - D_2 - U_2 - K_2 \text{ [kPa]} \quad (13)$$

For an elastic-active vessel in a gravitational field with rotational blood flow:

$$P_1 = P = \Delta P_{01} - D_1 \pm U_{Grav} - U_1 - K_1 \text{ [kPa]}$$

$$P_2 = \Delta P_{02} - D_2 - U_2 - K_2 \text{ [kPa]} \quad (14)$$

For an elastic-active vessel in a gravitational field with rotational blood flow:

$$P_1 = P = \Delta P_{01} + A_1 - D_1 \pm U_{Grav} - U_1 - K_1 \text{ [kPa]}$$

$$P_2 = \Delta P_{02} + A_2 - D_2 - U_2 - K_2 \text{ [kPa]} \quad (15)$$

The general scheme of stages for calculating blood flow parameters is shown in Figure 7.

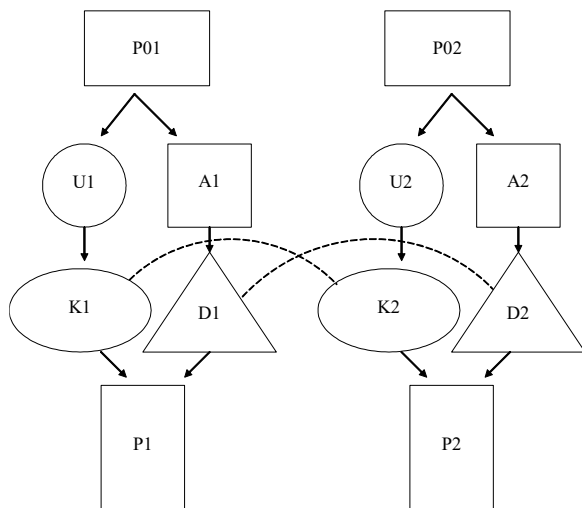


Figure 7: The general scheme of stages for calculating blood flow parameters is shown in Figure 7.

The Figure 7 illustrates the separation of translational and rotational components of blood flow, starting from the injection of blood into the aorta from the heart: translational contributions are denoted by index 1, rotational by index 2. Inverse couplings may exist between them, indicated by dashed lines.

For example, the spiral shape of an arterial vessel provides conditions for the transition of part of the kinetic energy of translational motion into kinetic energy of twisting; accounting for rolling contribution requires a reduction in dissipation of translational motion energy, since the coefficient of rolling friction is significantly lower than the coefficient of sliding friction.

This scheme does not reflect the contribution of the potential energy of blood in the Earth's gravitational field for arterial vessels. If this contribution is taken into account, the components of the translational part of blood

flow on the left side of Figure 7 can be supplemented.

Equations (14) - (15) show that in the improved Bernoulli equation the potential energy of the elastic vessel can be taken into account in a manner analogous to the potential energy of blood in the gravitational field; the kinetic energy of blood flow with rotation, which can be decomposed into two additive components of twisting and rolling, can be taken into account analogously to the kinetic energy of translational motion.

According to the authors, the developed approach may have numerous applications for various special cases, such as vessel branching, changes in vessel thickness and shape at different orientations in the Earth's gravitational field, under conditions of microgravity during space flight, and accounting for inverse couplings between translational and rotational motion components.

IV. RESULTS

Calculations of Contributions of Translational and Rotational Kinetic Energy of Blood Flow.

As an example of applying the proposed approach, we consider model calculations of the kinetic energy of translational and rotational motion. Figure 8 presents, in relative units, the temporal dependences of the kinetic energy of blood flow. It should be noted that to transition to experimental values of the contributions to the improved Bernoulli equation, constant scaling factors may be used.

Figure 8 separately shows the contributions from vessel activity to translational blood flow and to blood flow with rotation.

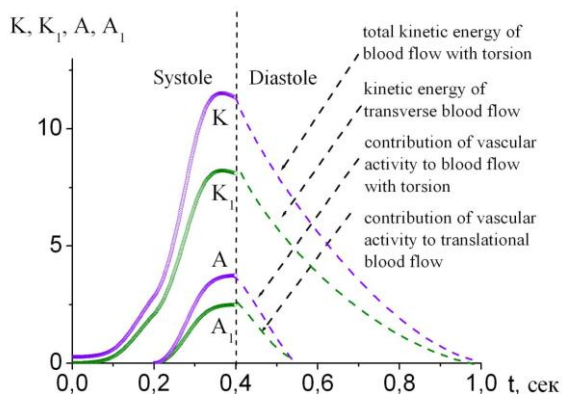


Figure 8: Time dependence of the contribution of the kinetic energy of translational blood motion K_1 , the total kinetic energy of blood flow with rotation $K = K_1 + K_2$, as well as the contributions of the normal component of vessel activity A_1 and the total contribution of vessel activity $A = A_1 + A_2$, including the tangential component of the twisted vessel.

As follows from the performed calculations (Figure 8), accounting for blood flow rotation and vessel activity due to the NO reaction leads to an increase in the linear velocity of blood flow.

Comparison of Figures 4 and 8 also shows that in the case of an elastic-active vessel, the presence of an active contribution makes the corresponding dependences have one maximum instead of two, as in the elastic vessel model. At present, there are no experimental data confirming the occurrence of two maxima in the temporal dependence of blood flow velocity during systole. According to the authors, the character of the temporal dependence of the kinetic energy contribution (Fig. 8) should correlate with pressure variation (Figure 3, Figure 6) rather than differ significantly from it (Figure 4). The smoothness of variation of the contribution of translational kinetic energy in the Bernoulli equation is ensured precisely by the activity of the arterial vessel, which “extends” the active contribution of impulse from the heart when it begins to decrease.

Similarly, as shown by the calculations, the smoothness of variation of the contribution of

rotational kinetic energy in the Bernoulli equation is ensured by the torsional activity of the arterial vessel, which “extends” the active contribution of angular momentum from the heart when it begins to decrease.

This leads to an important conclusion, from the authors’ point of view, that for a correct description of the characteristic features of blood flow through arterial vessels, elastic and active factors must be taken into account simultaneously and in a coordinated manner.

Based on the qualitative similarity of the shapes of velocity–pressure dependences and of angular velocity of blood flow twisting versus the non-diagonal contribution to the stress tensor, a similar conclusion can be drawn regarding the need for simultaneous and coordinated consideration of torsional elasticity and torsional activity of a twisted arterial vessel.

Figures 9 and 10 present the separation of the model consideration of translational and rotational components of blood flow through active arterial vessels based on the improved Bernoulli equation. Figure 9 shows the dependence of the contribution of kinetic energy of translational blood flow on the contribution of diagonal components of the stress tensor (pressure), while Figure 10 shows the dependence of the contribution of kinetic energy of rotational blood flow on the contribution of non-diagonal components during one cardiac cycle. The flow of time in Figures 9 and 10 corresponds to traversal of closed loops counterclockwise; solid and dashed lines correspond to systole and diastole, respectively.

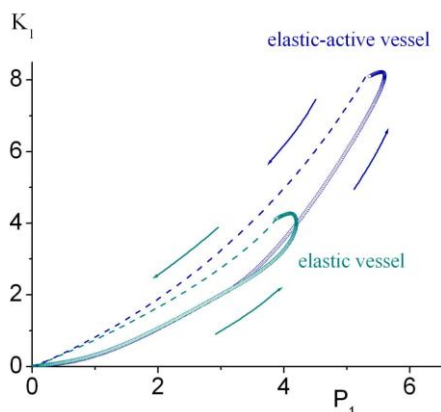


Figure 9: The dependence of the kinetic energy of forward translational blood flow on pressure during the cardiac cycle forms a loop, indicating energy losses required to ensure translational blood flow. Solid lines correspond to systole, dashed lines to diastole.

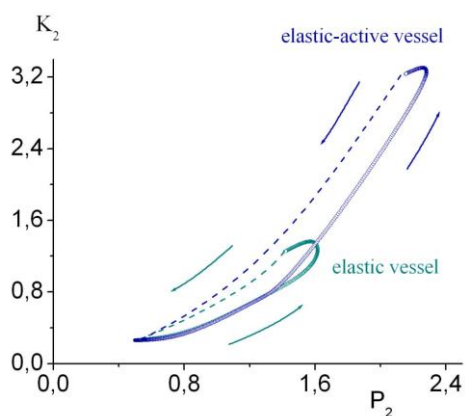


Figure 10: The dependence of the kinetic energy of blood flow rotation on the rotational component of the stress tensor during the cardiac cycle forms a loop, indicating energy losses required to ensure blood flow rotation. Solid lines correspond to systole, dashed lines to diastole.

From Figure 9 it follows that for an elastic-active arterial vessel a significant part of the energy is provided by the NO reaction. At the same time, according to the traditional Bernoulli equation, kinetic energy decreases with increasing pressure; therefore, it cannot be

applied to describe blood flow with active vessels (Figure 9).

As shown in Figure 10, for an elastic-active vessel a significant part of the energy is also provided by the NO reaction. Unlike Figure 9, the corresponding dependences in Figure 10 do not start from the origin. This corresponds to a nonzero angular velocity of blood flow with rotation at the end of diastole (see Figure 6).

The presence of closed loops in Figures 9 and 10, the area of which is associated with the mechanical work of the heart and active vessels in blood transport, shows that the traditional Bernoulli equation also cannot be applied to describe changes in the translational and rotational components of blood flow.

V. CONCLUSIONS

The Bernoulli equation was improved to model blood flow through elastic arterial vessels of the human circulatory system, taking into account the supply of linear and angular momentum from the heart, elasticity and activity of the arterial vessel, blood flow rotation, and internal friction.

1. Using the proposed improved Bernoulli equation, biophysical processes during blood flow with rotation and internal friction through elastic-active arterial vessels of the human circulatory system are modeled.
2. Within this model, it was shown that blood flow rotation, as evidenced by experimental Doppler studies, leads to an increase in the translational velocity of blood flow.
3. The performed modeling shows the character of pressure variation in an arterial vessel during systole and diastole, which is consistent with experimental data.
4. Rotation of blood flow provides the possibility of a significant reduction in energy

consumption during blood transport through spiral-shaped arterial vessels.

5. It was shown that accounting for vessel activity leads both to an increase in the linear velocity of blood flow and to an increase in the angular velocity of blood flow rotation.

For a correct description of the characteristic features of blood flow through arterial vessels, elastic and active factors must be taken into account simultaneously and in a coordinated manner. Accounting only for the elastic contribution does not allow for a qualitatively correct representation of changes in velocity, angular velocity, and their corresponding kinetic contributions in the improved Bernoulli equation.

Interests disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

ORCID ID та внесок авторів.

[0000-0002-6328-1650](https://orcid.org/0000-0002-6328-1650) (B, D, E, F)

Rudnikov Yevgenii

[0009-0002-5165-4322](https://orcid.org/0009-0002-5165-4322) (B, C) Tsymbaliuk

Oleksii

[0009-0003-2011-0696](https://orcid.org/0009-0003-2011-0696) (B, C) Podyman

Anhelina

[0000-0003-2281-2731](https://orcid.org/0000-0003-2281-2731) (A, E) Lysenko

Sergiy

[0000-0002-1076-9337](https://orcid.org/0000-0002-1076-9337) (A, D, E, F)

Nastenko Ievgen

A- Концепція роботи та дизайн, B- аналіз даних, C- Відповідальність за статистичний аналіз, D- Написання статті, E- Критичний огляд, F- Остаточне схвалення статті.

REFERENCES

- [1] Ku DN. Blood flow in arteries. Annual Review of Fluid Mechanics. 1997;29:399-434. DOI: 10.1146/annurev.fluid.29.1.399
- [2] Reymond P, Merenda F, Perren F, Rüfenacht D, Stergiopoulos N. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2009;297(1):H208-H222. DOI: 10.1152/ajpheart.00037.2009
- [3] Reymond P, Bohraus Y, Perren F, Lazeyras F, Stergiopoulos N. Validation of a patient-specific one-dimensional model of the systemic arterial tree. American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2011;301(3):H1173-H1182. DOI: 10.1152/ajpheart.00821.2010
- [4] Wang X. 1D modeling of blood flow in networks: numerical computing and applications. Paris: Université Pierre et Marie Curie – Paris VI; 2014. Doctoral thesis. Available from: <https://theses.hal.science/tel-01149085v1>
- [5] Figueroa CA, Taylor CA, Marsden AL. Blood flow. In: Encyclopedia of Computational Mechanics. 2nd ed. 2017:1-31. DOI: 10.1002/9781119176817.ecm2068
- [6] Pagoulatou SZ, Bikia V, Trachet B, Papaioannou TG, Protogerou AD, Stergiopoulos N. On the importance of the nonuniform aortic stiffening in the hemodynamics of physiological aging. American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2019;317(5):H1125-H1133. DOI: 10.1152/ajpheart.00193.2019
- [7] Blanco PJ, Müller LO, Watanabe SM, Feijóo RA. On the anatomical definition of arterial networks in blood flow simulations: comparison of detailed and simplified models. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology. 2020;19(5):1663-1678. DOI: 10.1007/s10237-020-01298-4
- [8] Bikia V, Lazaroska M, Ma DS, Zhao M, Rovas G, Pagoulatou S, Stergiopoulos N. Estimation of left ventricular end-systolic elastance from brachial pressure waveform via deep learning. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2021;9:754003. DOI: 10.3389/fbioe.2021.754003
- [9] Nichols WW, O'Rourke MF, Edelman ER, Vlachopoulos C, editors. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 7th ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2022. DOI: 10.1201/9781351253765
- [10] Müller LO, Watanabe SM, Toro EF, Feijóo RA, Blanco PJ. An anatomically detailed arterial-venous network model: cerebral and coronary circulation. Frontiers in Physiology. 2023;14:1162391. DOI: 10.3389/fphys.2023.1162391
- [11] Tamborini A, Aghilinejad A, Matthews RV, Gharib M. Machine learning reconstruction of left ventricular pressure from peripheral waveforms. JACC: Advances. 2025;4(9). DOI: 10.1016/j.jacadv.2025.102104
- [12] Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2001;13(4):301-319. DOI: 10.1053/stcs.2001.29953
- [13] Poveda F, Gil D, Martí E, Andaluz A, Ballester M, Carreras F. Helical structure of the cardiac ventricular anatomy assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging with multiresolution tractography. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2013;66(10):782-790. DOI: 10.1016/j.rec.2013.04.011
- [14] Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Castella M, Torrent-Guasp F, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. IV. Concepts of dynamic function from the normal macroscopic helical structure. Seminars in Thoracic and Cardiovascular

- Surgery. 2001;13(4):342-357. DOI: 10.1053/stcs.2001.29956
- [15] Kocica MJ, Corno AF, Lackovic V, Kanjuh VI. The helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*. 2007;10:52-60. DOI: 10.1053/j.pcsu.2007.01.006
- [16] Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1977;74(8):3203-3207. DOI: 10.1073/pnas.74.8.3203
- [17] Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-376. DOI: 10.1038/288373a0
- [18] Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-526. DOI: 10.1038/327524a0
- [19] Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1987;84(24):9265-9269. DOI: 10.1073/pnas.84.24.9265
- [20] Tanaka M, Sakamoto T, Sugawara S, Nakajima H, Kameyama T, Katahira Y, Ohtsuki S, Kanai H. Spiral systolic blood flow in the ascending aorta and aortic arch analyzed by echo-dynamography. *Journal of Cardiology*. 2010;56(1):97-110. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.03.008
- [21] Son JW, Hong GR, Hong W, Kim M, Houle H, Vannan MA, Pedrizzetti G, Chung N. Differences in aortic vortex flow pattern between normal subjects and patients with stroke. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2016;32(Suppl 1):45-52. DOI: 10.1007/s10554-015-0818-4
- [22] Yoshida S, Fukushima S, Miyagawa S, Toda K, Sawa Y. Visualization of vortex flow and shear stress in the aortic root during left ventricular assist device support. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;154(3):877-878.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.060
- [23] Hohri Y, Chung MM, Kandula V, Kim I, Leb J, Hayashi H, Elmously A, O'Donnell TF, Patel V, Vedula V, Takayama H. Blood flow assessment technology in aortic surgery: a narrative review. *Journal of Thoracic Disease*. 2024;16(4):2623-2636. DOI: 10.21037/jtd-23-1795
- [24] Sabatino J, Leo I, Strangio A, La Bella S, De Sarro R, Montemurro V, Pedrizzetti G, Troilo F, Maglione M, Torella D, Di Salvo G, De Rosa S. Changes of intracardiac flow dynamics measured by HyperDoppler in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal Open*. 2024;4(5):oeae069. DOI: 10.1093/ehjopen/oeae069
- [25] Stonebridge PA, Hoskins PR, Allan PL, Belch JF. Spiral laminar flow in vivo. *Clinical Science (London)*. 1996;91(1):17-21. DOI: 10.1042/cs0910017
- [26] Stonebridge PA, Brophy CM. Spiral laminar flow in arteries? *The Lancet*. 1991;338(8779):1360-1361. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92238-W
- [27] Stonebridge PA, Suttie SA, Ross R, Dick J. Spiral laminar flow: a survey of a three-dimensional arterial flow pattern in volunteers. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;52(5):674-680. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.07.018
- [28] Spiral laminar flow is the predominant flow pattern in 97% of patients in observational study. *Vascular News*. 2015. Available from: <https://vascularnews.com/spiral-laminar-flow-is-the-predominant-flow-pattern-in-97-of-patients-in-observational-study/>
- [29] Development of a spiral laminar flow inducing endovascular stent for the treatment of peripheral arterial disease. *CORDIS – European Commission Research Project (Horizon 2020)*. 2015. DOI: 10.3030/650176
- [30] Huang PS, Zhang J, Kresh J. Biologically-inspired spiral laminar-flow generation and its role in cardiovascular implantable devices. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(4 Suppl):S131. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.359
- [31] Stonebridge PA. Three-dimensional blood flow dynamics: spiral/helical laminar flow. *University of Dundee. Academic lecture*. DOI: 10.14797/mdcj-7-1-21
- [32] Bornstein MR, Tian R, Arany Z. Human cardiac metabolism. *Cell Metabolism*. 2024;36(7):1456-1481. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.06.003
- [33] Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, Wende AR, Abel ED. Cardiac energy metabolism in heart failure. *Circulation Research*. 2021;128(10):1487-1513. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318241
- [34] Sourdon J, Lewsey SC, Schär M, Weiss RG. Measuring myocardial energetics with cardiovascular magnetic resonance spectroscopy. *Heart Failure Clinics*. 2021;17(1):149-156. DOI: 10.1016/j.hfc.2020.08.011
- [35] Henry JA, Levelt E, Rayner JJ, Hundertmark MJ, Peterzan MA, Green PG, Watson W, Burrage MK, Arvidsson P, Lewis AJM, Chamley R, Neubauer S, Valkovic L, Rider OJ. Investigating myocardial energetic deficit across the spectrum of cardiac disease. *European Heart Journal*. 2022;43(Suppl 2):ehac544.244. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac544.244
- [36] Kundu PK, Cohen IM, Dowling DR. *Fluid Mechanics*. 6th ed. Academic Press; 2016. DOI: 10.1016/C2012-0-00611-4
- [37] Qin R, Duan C. The principle and applications of Bernoulli equation. *Journal of Physics: Conference Series*. 2017;916:012038. DOI: 10.1088/1742-6596/916/1/012038
- [38] Shi Y, Lawford P, Hose R. Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system. *BioMedical Engineering OnLine*. 2011;10:33. DOI: 10.1186/1475-925X-10-33
- [39] Dillon-Murphy D, Noorani A, Nordsletten D, Figueroa CA. Multi-modality image-based computational analysis of haemodynamics in aortic dissection. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2016;15:857-876. DOI: 10.1007/s10237-015-0729-2

УДК 004.94; 612.133

МОДЕЛЮВАННЯ КРОВОТОКУ З ОБЕРТАННЯМ ЧЕРЕЗ ПРУЖНО-АКТИВНІ СУДИНИ АРТЕРІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ ЛЮДИНИ

Рудніков Євгеній Григорович¹

erudni67@gmail.com

Цимбалюк Олексій Анатолійович²

o.tsymbaliuk.zk41mn.fbmi26@lil.kpi.ua

Подиман Ангеліна Олександрівна²

anhelinapodyman@gmail.com

Лисенко Сергій³

Sergiy.lysenko@upr.edu

Настенко Євген Арнольдович²

nastenko.e@gmail.com

¹Кафедра молекулярної фізики

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Київ, Україна

²Кафедра біомедичної кібернетики

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Київ, Україна

³Кафедра фізики, Університет Пуерто-Рико

Маягес, США

Анотація – Шляхом біофізичного моделювання досліджено процес кровотоку з обертанням та дисипацією в пружно-активних судинах артеріальної системи кровообігу людини на основі запропонованого модифікованого рівняння Бернуллі. Рівняння Бернуллі удосконалено шляхом додавання внесків, які враховують постачання імпульса та моменту імпульса від серця, пружність та активність артеріальних судин, обертання кровотоку та дисипацію за рахунок внутрішнього тертя. Запропоновано новий алгоритм розрахунків, згідно якого поступальні та обертальні компоненти руху розглядаються окремо. У рамках запропонованої моделі було показано, що обертання кровотоку, про яке свідчать експериментальні доплерівські дані, призводить до збільшення поступальної швидкості кровотоку. Показано, що врахування активності судин призводить як до збільшення лінійної швидкості плинку кровотоку, так і до збільшення кутової швидкості обертання кровотоку. Властивості удосконаленого авторами рівняння Бернуллі дозволяють відтворити зміну тиску на протязі серцевого циклу, що кардинально відрізняє результати проведеного моделювання від прогнозів традиційної гідродинаміки. Показано, що для коректного опису характерних особливостей кровотоку через артеріальні судини врахування еластичних та активних чинників необхідно здійснювати одночасно, узгодженим чином. Показано, що врахування лише еластичного внеску не дозволяє якісно коректно відобразити характер зміни швидкості, кутової швидкості і відповідних їм кінетичних внесків в удосконалене рівняння Бернуллі. Авторами відзначено, що обертання потоку крові та активність артеріальних судин забезпечує можливість значного зниження енерговитрат серця у процесі транспортування крові. Розвинений підхід може слугувати основою для планування напрямків подальших клініко-експериментальних досліджень, може бути застосованим для різних спеціальних випадків: розгалуження судин, зміна товщини та форми судини за різних орієнтацій в полі гравітації Землі, за умов мікрогравітації космічного польоту, врахування обернених зв'язків поступальної та обертальної компонент руху завдяки спіральній формі судин.

Ключові слова: серцево-судинна система, кровотік, пружно-активні артеріальні судини, внутрішнє тертя, обертальна енергія.

УДК 616.314-089.23:615.46

DOI: 10.20535/2026.2(22).359315

ПОКРИТТЯ ДЛЯ ЗУБНИХ ІМПЛАНТІВ: ТИПИ, СПОСОБИ НАНЕСЕННЯ ТА БІОБЕЗПЕКА

Подлуцька Олександра Олегівна

o.podlutska-zf51mp@edu.kpi.ua

Мотроненко Валентина Василівна

valentyana.motronenko@kai.edu.ua

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,

м. Київ, Україна

Національний університет «Київський авіаційний інститут»

м. Київ, Україна

Анотація. У роботі проведено комплексний аналіз сучасних стратегій модифікації мікро- та наноструктури поверхні титанових дентальних імплантів, що мають на меті подолання їхньої природної біологічної інертності. У дослідженні детально розглянуто еволюційний шлях розвитку функціональних покриттів: від традиційних біокерамічних систем на основі гідроксиапатиту, що забезпечують високі остеокондуктивні властивості, до інноваційних вуглецевих наноматеріалів та інтелектуальних структур із функцією контрольованого вивільнення терапевтичних агентів. Особливу увагу приділено технологічному базису формування таких поверхонь, зокрема методам високотемпературного плазмового напилення для створення пористих структур, технологіям анодного оксидування (зокрема, промислового стандарту TiUnite) та сучасній лазерній обробці. Лазерне текстурування визначено як один із найбільш перспективних і безпечних безконтактних методів створення заданої топографії без ризику термічної деградації покриттів чи внесення небажаних сторонніх домішок. Встановлено, що інтеграція наноструктурованих елементів у поєднанні з антимікробними компонентами (зокрема, іонами металів) дозволяє суттєво підвищити рівень остеоінтеграції та показник контакту імпланта з кісткою (BIC) на 10–30 %. Це забезпечує не лише прискорену первинну стабілізацію в кістковому ложі, а й надійну довгострокову профілактику розвитку періімплантиту навіть у складних клінічних умовах, таких як низька щільність кісткової тканини пацієнта. Значну увагу в роботі приділено питанням біобезпеки та управління ризиками, пов'язаними з потенційною нанотоксичністю, трибокорозією та імунними реакціями. Наголошується на необхідності суворого дотримання міжнародних стандартів (ISO 10993, ISO 13485) на всіх етапах розробки та застосування інноваційних матеріалів. Робота науково обґрунтовує доцільність переходу від пасивних до активних комбінованих біоміметичних стратегій, які гармонійно поєднують структурну активацію поверхні з її хімічною функціоналізацією біоактивними сполуками. Крім того, робота окреслює перспективи подальших досліджень у напрямі створення «розумних» систем, здатних активно реагувати на бактеріальні виклики.

Ключові слова: антимікробні покриття, модифікація поверхні, методи нанесення, дентальні імпланти, гідроксиапатит, наноструктури, біосумісність, остеоінтеграція, біобезпека, управління ризиками.

I. ВСТУП

Сучасна дентальна імплантологія перебуває на етапі переходу від простої заміни втрачених зубів до створення складних біоінтегрованих систем. Ключовим фактором успіху тут виступає не лише геометрія імпланта, а й стан його поверхні, яка першою вступає в контакт із біологічними середовищами. Саме властивості інтерфейсу «імплант–тканина» визначають біосумісність конструкції – її здатність інтегруватися в організм без розвитку негативних імунних реакцій. Традиційні підходи, що базувалися на використанні біокерамічних шарів (зокрема, гідроксиапатиту), поступово доповнюються технологіями формування наноструктурованих оксидних шарів (TiO₂),

які значно підвищують гідрофільність та прискорюють адгезію клітин.

Останнє десятиліття ознаменувалося зростанням інтересу до полімерних і композитних систем, що виконують роль локальних депо для факторів росту та антибіотиків, а також до вуглецевих наноматеріалів, які забезпечують безпрецедентну механічну стабільність інтерфейсу [1–3]. Паралельно з остеоінтеграцією критично важливим напрямом стало надання поверхні антибактеріальних властивостей за допомогою іонів срібла, міді чи цинку, що є прямою відповіддю на виклики, пов'язані з періімплантитом [4,5].

Технологічний арсенал для реалізації цих концепцій є надзвичайно широким.

Якщо плазмове напилення залишається домінуючим методом для створення товстих пористих шарів, то електрохімічні методи (анодування, мікродугове оксидування (MAO – Micro-Arc Oxidation)) та методи вакуумного осадження (фізичного та хімічного осадження з газової фази (PVD – Physical Vapor Deposition /CVD – Chemical Vapor Deposition)) дозволяють працювати на нано-рівні, створюючи прецизійні покриття з керованими властивостями [6,7]. На підставі розглянутих клінічних даних стає очевидним, що така модифікація не просто покращує показники контакту імпланта з кісткою (BIC – Bone-Implant Contact), а й дозволяє успішно проводити імплантацію в умовах дефіциту кісткової тканини або у пацієнтів із системними захворюваннями [8–12].

Поряд із технологічними аспектами покращення остеоінтеграції, критичного значення набуває оцінка біобезпеки розроблених систем. Оскільки взаємодія штучних матеріалів із живими тканинами може провокувати небажані імунні відповіді [13], а тривала експлуатація в умовах жувальних навантажень загрожує утворенням продуктів зносу та розвитком періімплантиту [14], комплексний аналіз потенційних ризиків стає невід'ємною частиною проєктування сучасних покриттів. Саме тому в даній роботі особливу увагу приділено не лише методам модифікації поверхні, а й критеріям токсикологічного контролю та стратегіям управління безпекою медичних виробів на всіх етапах їхнього функціонування.

II. МЕТА РОБОТИ

Метою роботи є узагальнення сучасних даних про типи покриттів зубних імплантів та технології їх формування, аналіз взаємозв'язку між властивостями модифікованих поверхонь і біологічною реакцією кісткової тканини, а також комплексне оцінювання аспектів біобезпеки та стратегій мінімізації ризиків при застосуванні інноваційних функціональних покриттів.

III. ТИПИ ПОКРИТТІВ ЗУБНИХ ІМПЛАНТІВ

Біокерамічні покриття

Біокерамічні покриття, зокрема гідроксиапатит (ГА) та інші кальцій-фосфати, широко застосовуються завдяки своїй хімічній подібності до кісткової тканини, вони забезпечують найвищий рівень біосумісності серед неорганічних матеріалів. Вони формують біоактивну поверхню, що сприяє утворенню апатитного шару та адгезії остеобластів [15-17]. Механізм дії полягає у забезпеченні прямого контакту з кісткою, підвищенні остеокондукції та прискоренні формування нової кісткової тканини. Експериментально встановлено, що імпланти з ГА-шаром мають на 10-25 % вищий BIC порівняно з непокритими титановими [15,17].

Товщина ГА-покриттів, отриманих плазмовим напиленням, зазвичай становить 50-150 мкм, а шорсткість може перевищувати $S_a=2,0$ мкм. Важливим параметром є кристалічність: висококристалічні фази розчиняються повільніше [17]. Перевагами ГА є висока остеокондуктивність і прискорене загоєння, однак існують і недоліки. Серед них – ризик відшаровування під навантаженням та фазова нестабільність, що може призводити до утворення розчинних кальцій-фосфатних фаз і запальної відповіді. Клінічні дані підтверджують високу ефективність таких імплантів у довгостроковому періоді – понад 95 % виживаності у 10-річних спостереженнях [15,18].

Оксидні покриття

Оксид титану є природним пасивним шаром титану, а додаткова обробка (анодування, MAO) формує потовщені пористі оксидні структури. Такі поверхні характеризуються високою гідрофільністю та покращеною адгезією білків і клітин [8,10]. Пориста структура збільшує площу контакту та сприяє дифузії іонів Ca^{2+} і P_4^{3-} , що стимулює остеогенез.

Товщина оксидних шарів залежить від методу нанесення: при анодуванні – сотні нанометрів, при MAO – до кількох

мікрометрів. Пористість може досягати 10-30 %, наприклад TiUnite має оксидний шар 1-10 мкм [8,19]. Основною перевагою таких покриттів є міцний зв'язок із титановою основою та висока корозійна стійкість. Недоліком – складність контролю пористості. Клінічно такі імпланти демонструють на 10-20 % вищий ранній ВІС порівняно з імплантами з механічно обробленою поверхнею [10].

Полімерні і композитні покриття

Полімерні покриття (ПММА, колаген, хітозан, тощо) застосовуються як функціональні носії біоактивних речовин. Композити поєднують полімерні та керамічні компоненти. Такі покриття виконують роль матриці для контрольованого вивільнення лікарських речовин, факторів росту або антибіотиків, що стимулюють остеогенез і знижують ризик інфекції. Вони формують тонкі наночастиці, а їх ключовим параметром є швидкість деградації та адгезія до титану. Головною перевагою є функціональна гнучкість, однак недоліками залишаються слабша механічна стабільність і потенційна деградаційна нестійкість [1,2].

Що стосується досліджень, наразі доступно дуже мало клінічних даних щодо використання матеріалів на основі хітозану та інших полімерів у стоматології, тому для переходу від лабораторних розробок до реальної клінічної практики необхідні масштабні дослідження *in vivo* та повноцінні клінічні випробування [20].

Вуглецеві та наноструктуровані покриття

До перспективних матеріалів належать графен, оксид графену та вуглецеві нанотрубки. Вони мають високу міцність, провідність і біоактивність. Графенові покриття стимулюють проліферацію остеобластів та пригнічують бактеріальний ріст [21]. Механізм їх дії базується на електростатичних взаємодіях та високій механічній жорсткості.

Однак, важливо зазначити, що на сьогодні ці матеріали перебувають виключно на стадії доклінічних експериментальних розробок. Через складність рівномірного

нанесення та не до кінця вивчені питання потенційної цитотоксичності, вуглецеві наноструктури не застосовуються у виробництві звичайних (стандартних) дентальних імплантів, залишаючись виключно технологією майбутнього.

Антимікробні покриття

Антимікробні покриття включають іони Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , антимікробні пептиди та антибіотики. Вони діють через механізми «release-killing» або контактного руйнування мембран. Срібло забезпечує зниження бактеріальної життєздатності понад 90 % [12,22], мідь порушує ферментні системи бактерій, а цинк поєднує антимікробний ефект зі стимуляцією остеогенезу. Антимікробні пептиди мають високу біосумісність, оскільки є частиною природної імунної відповіді, але залишаються дорогими у виробництві. Фактори росту, такі як BMP-2, додатково прискорюють утворення кістки [12,22]. Ефективність таких систем підтверджена експериментально, однак клінічних досліджень поки недостатньо. Систематичні огляди показують, що понад 93 % усіх публікацій з цієї теми складають лабораторні дослідження *in vitro*, тоді як робіт щодо ефективності антибактеріальних поверхонь безпосередньо у пацієнтів вкрай мало (близько 1 %), що означає фактичну відсутність прогресу для комерційного застосування на даному етапі [23].

Багатофункціональні покриття

Сучасні «розумні» (так звані «smart») покриття здатні реагувати на зовнішні стимули (рН, температура, світло) та контролювати вивільнення ліків. Прикладом є TiO_2 -нанотрубки, що містять антибіотики та вивільняють їх при активації [1,3,22]. Хоча такі системи демонструють цікавий функціонал у лабораторних умовах, вони є надзвичайно складними у розробці та потребують багаторічних тестувань безпечності. Саме тому, на даному етапі розвитку імплантології, «розумні» багатофункціональні покриття не входять до протоколів виготовлення комерційних

стандартних імплантів і не представлені в рутинній клінічній практиці.

IV. МЕТОДИ НАНЕСЕННЯ ПОКРИТТІВ

Плазмове напилення

Плазмове напилення, будучи одним із найстаріших промислових стандартів модифікації поверхні, базується на інжекції порошкового матеріалу (переважно гідроксиапатиту) у струмінь іонізованого газу (плазми). За екстремальних температур (10^3 – 10^4 °C) частинки плавляться і з високою швидкістю стикаються з титановою основою. Швидке осадження розплавлених часток формує товстий (30–150 мкм) і макроскопічно шорсткий шар, який виступає ідеальним фундаментом для первинного механічного закріплення (механічного замка) імпланта в кістковому ложі [17,18].

Проте саме інтенсивний термічний вплив є головним недоліком методу. Швидке нагрівання та охолодження провокує фазові трансформації гідроксиапатиту, утворюючи значну частку аморфного фосфату кальцію та інших високорозчинних фаз. Це може призводити до нерівномірного розчинення покриття в біологічних рідинах, що з часом загрожує втратою міцності зчеплення та відшаруванням шару від титанової основи. Для мінімізації цього ризику сучасні виробники намагаються досягти оптимального балансу, зберігаючи рівень кристалічності покриття вище 60 % [17]. Попри ці виклики, десятиліття успішного клінічного досвіду підтверджують ефективність методу: мета-аналізи демонструють, що в умовах низької щільності кістки (наприклад, на верхній щелепі) виживаність таких імплантів залишається стабільно високою і становить 90–95 % у довгостроковій перспективі [15,19].

Анодування (електрохімічне оксидування)

На відміну від методів напилення, де матеріал фізично додається ззовні, анодування – це електрохімічний процес керованого «самозростання» оксидного шару безпосередньо з титанової основи, яка

виступає анодом. Завдяки застосуванню струму в електролітичних ваннах, тонка природна пасивна плівка трансформується у потовщену (до 10 мкм) високопористу структуру TiO_2 . Така морфологія на мікро- та нанорівні кардинально збільшує площу поверхні та демонструє виняткову гідрофільність, що забезпечує швидку адгезію білків плазми крові (зокрема, фібрoneктину) одразу після встановлення імпланта [6,22].

Висока технологічна гнучкість методу дозволяє керувати діаметром пор та інкорпорувати біологічно активні іони, такі як Ca^{2+} , P_4^{3-} або Zn^{2+} , безпосередньо з електроліту під час синтезу. Це робить поверхню біоактивною «зсередини», імітуючи мінеральний склад кісткового матриксу. Найвідомішим комерційним прикладом цієї технології є поверхня TiUnite, яка продемонструвала відмінні показники виживаності у десятирічних ретроспективних клінічних спостереженнях [8]. Біологічна відповідь на таку архітектуру виявляється у прискоренні мінералізації та зростанні показника ВІС на 10–25 % порівняно з гладкими поверхнями. Саме завдяки швидкому переходу від первинної (механічної) до вторинної (біологічної) стабільності, анодовані імпланти стали пріоритетним вибором для сучасних протоколів негайного навантаження [8,10,25].

Мікродугове оксидування (МАО/PEO)

Мікродугове оксидування (МАО), також відоме як плазмове електролітичне оксидування (PEO – Plasma Electrolytic Oxidation), виступає як енергоємна еволюція традиційного анодування. За рахунок застосування високої напруги (понад напругу пробою діелектрика) на поверхні титану виникають плазмові мікророзряди. Вони локально плавлять оксидний шар, формуючи висококристалічне (переважно з фазами анатазу та рутилу) керамікоподібне покриття з ієрархічною системою пор. У такій структурі мікропори сприяють механічному вrostанню кісткової тканини, а

нанопори покращують адгезію білків плазми [6].

Унікальною перевагою MAO є можливість інтеграції біоактивних елементів (таких як іони кальцію, фосфору чи інших металів) безпосередньо з електроліту в структуру покриття під час синтезу. Товщина отриманого шару (10–50 мкм) та його хімічна складність дозволяють створювати поверхні з винятковою остеокондуктивністю. Хоча метод потребує складного апаратного контролю та високих витрат енергії, доклінічні показники свідчать про його високий терапевтичний потенціал: оптимізація параметрів струму дозволяє досягти зростання показника контакту імпланта з кісткою (ВІС) до 30 %, що робить цей метод особливо перспективним у складних клінічних випадках [6,25].

Золь-гель синтез

Головною стратегічною перевагою золь-гель технології є низька температура процесу, що дозволяє отримувати нанорозмірні та хімічно однорідні шари без ризику термічної деградації компонентів. Метод ідеально підходить для створення тонких (до 1 мкм) біоактивних плівок на основі ГА або силіки. Незважаючи на схильність тонких шарів до мікротріщин, висока біоактивність забезпечує формування апатиту в тканинах уже в перші дні після операції. Ефективність таких покриттів підтверджена доклінічними дослідженнями, проте клінічні дані залишаються обмеженими [26].

У доклінічному дослідженні золь-гель-покриття гідроксиапатитом підвищувало проліферацію остеобластів і мінералізацію матриксу *in vitro*, а в експерименті на кроликах забезпечувало міцнішу фіксацію гвинтів, більший момент викручування та швидше кісткове загоєння порівняно з непокритим титаном [27].

Електростатичне розпилення (ЕСР)

Електростатичне розпилення (ЕСР) є інноваційною технологією нанесення тонких плівок, що базується на гідродинамічних процесах під дією високовольтного електричного поля. При подачі напруги на

капіляр з розчином або суспензією рідина на кінці сопла деформується, утворюючи так званий конус Тейлора. З його вершини емітується струмінь, який миттєво розпадається на хмару високодисперсних заряджених мікро- та нанокрапель. Завдяки кулонівському відштовхуванню ці краплі не коагулюють у польоті, а вектор електричного поля спрямовує їх точно на заземлену титанову основу імпланта. Це забезпечує виняткову рівномірність покриття навіть у складнопрофільних і важкодоступних зонах, таких як глибокі витки різьби, і дозволяє прецизійно формувати наноструктуровані композитні шари товщиною до 5 мкм [11,28].

Ключовою перевагою ЕСР є те, що процес відбувається за кімнатної температури та не потребує використання агресивних хімічних реагентів чи екстремального нагрівання (на відміну від плазмового напилення). Енергоефективність методу та відсутність термічного стресу відкривають унікальні можливості для інкапсуляції термочутливих біологічних агентів – факторів росту, білків або антибіотиків – без ризику їхньої денатурації чи втрати фармакологічної активності. Це робить ЕСР одним із найперспективніших інструментів для створення «розумних» біомодифікованих поверхонь нового покоління [28].

Поведінка таких поверхонь у біологічних середовищах демонструє високі результати. Зокрема, у дослідженнях *in vitro* з використанням людських остеобластоподібних клітин (лінія MG-63) гідроксиапатитові покриття, нанесені в один етап методом ЕСР, забезпечували відмінну життєздатність клітин та стимулювали їхню адгезію. Важливою знахідкою стало те, що ЕСР дозволяє тонко керувати кристалічністю шару: менш кристалічні (більш розчинні) ГА-покриття забезпечували швидше локальне вивільнення іонів кальцію та фосфатів, що викликало значно сильнішу клітинну відповідь та активнішу проліферацію остеобластів на ранніх етапах інтеграції [29].

Вакуумні методи осадження (PVD/CVD) та імплантація іонів

Методи фізичного та хімічного осадження з газової фази (PVD/CVD) орієнтовані на створення надтонких, але екстремально стійких функціональних шарів. Найпопулярнішими матеріалами тут виступають нітрид титану (TiN), нітрид цирконію (ZrN) або алмазоподібний вуглець (DLC – Diamond-Like Carbon). Процеси відбуваються у вакуумі, що дозволяє зберегти вихідні механічні властивості титанової основи. Дослідження демонструють, що PVD-покриття суттєво підвищують корозійну стійкість, міцність адгезії та антибактеріальний потенціал імплантів [7,30]. Окрім впливу на кісткову тканину, PVD-модифікація (зокрема, ZrN-покриття) демонструє покращену біологічну відповідь епітеліальних клітин *in vitro*, що є критично важливим для формування надійного м'якотканинного бар'єра навколо шийки імпланта [31].

Іонна імплантація йде ще далі: цей метод змінює фізико-хімічну структуру самого поверхневого шару титану за допомогою бомбардування високоенергетичними іонами без нарощування додаткової маси чи зміни розмірів деталі [7]. Це унеможливує проблему відшарування (деламінації) та забезпечує неперевершену зносостійкість, хоча висока вартість вакуумного обладнання поки що обмежує масове клінічне застосування цих методів.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика методів нанесення та властивостей покриттів зубних імплантів

Тип покриття	Основні методи нанесення	Товщина шару	Ключові переваги	Основні недоліки
Біокерамічне (ГА)	Плазмове напилення (APS/TPS)	50–150 мкм	Висока остеокондукція, подібність до кістки	Ризик відшарування, фазова нестабільність
Оксидне (TiO ₂)	Анодування, Мікродугове оксидування (MAO)	1–10 мкм (анод.), до 50 мкм (MAO)	Висока гідрофільність, міцний зв'язок з основою	Складність точного контролю пористості
Полімерне / Композитне	Золь-гель синтез, Електростатичне розпилення (ECP)	< 1 – 5 мкм	Контрольоване вивільнення ліків (депо-функція)	Низька механічна стабільність, деградація
Вуглецеве / Наноструктури	PVD / CVD методи	Нанорівень	Виняткова міцність, антибактеріальний ефект	Висока вартість, стадія доклінічних досліджень

Лазерне текстурування поверхні

Лазерне текстурування є сучасним перспективним методом, що стрімко набирає популярності як високоточна альтернатива традиційному піскоструминному обробленню та кислотному травленню (SLA – Sand-blasted, Large-grit, Acid-etched). Лазерна модифікація є унікальним безконтактним методом, який працює виключно з топографією матеріалу через застосування ультракоротких імпульсів [32,33]. Оскільки процес не потребує використання абразивів чи агресивних кислот, це абсолютно «чиста» технологія, що виключає ризик забруднення поверхні сторонніми хімічними залишками.

Створення впорядкованого мікро- та нанорельєфу (у вигляді мікроканалів, сіток або лунок) дозволяє буквально «програмувати» поведінку клітин на фізичному рівні. *In vitro* дослідження підтверджують, що лазерно-створені мікроканали на поверхні титану значно посилюють проліферацію пре-остеобластів, стимулюють їхнє дозрівання та позаклітинну мінералізацію [34]. Клінічно це забезпечує суттєвий приріст ВІС на ранніх етапах загоєння кістки. Порівняльні дослідження демонструють, що інноваційні лазерно-текстуровані імпланти здатні забезпечувати кращу та надійнішу остеоінтеграцію порівняно зі стандартними SLA-поверхнями [33].

Лазерне текстурування	Лазерна абляція (безконтактна)	Зміна рельєфу (без нашарування)	Відсутність сторонніх домішок, «чиста» технологія	Потребує дорогого прецизійного обладнання
-----------------------	--------------------------------	---------------------------------	---	---

V. БІОБЕЗПЕКА ТА УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ПРИ НАНЕСЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКРИТТІВ

Впровадження новітніх функціональних покриттів у сучасну дентальну імплантологію, незважаючи на їхні безперечні переваги в прискоренні остеоінтеграції та профілактиці інфекцій, неминуче супроводжується виникненням нових біобезпечних ризиків. Традиційні зубні імпланти проєктуються і виготовляються з біологічно інертних матеріалів (титан, сплав Ti-6Al-4V, оксид цирконію), що мають мінімальну частку вивільнених іонів. Проте нанесення додаткових функціональних шарів – від остеокондуктивної біокераміки до наноструктурованих та антимікробних комплексів – перетворює монолітний імплант на складну багатокомпонентну систему [3,13].

Кожне покриття передбачає складні технологічні етапи нанесення (наприклад, високотемпературне плазмове напилення, хімічне травлення, золь-гель синтез) та використання речовин, що можуть становити біологічну, хімічну або фізичну небезпеку як під час виробництва, так і протягом довгострокової клінічної експлуатації в агресивному середовищі ротової порожнини [4]. Забезпечення біобезпеки таких медичних виробів потребує ретельної ідентифікації небезпек, аналізу їхніх причин та впровадження комплексних стратегій управління ризиками на всіх етапах життєвого циклу продукту – від проєктування до клінічного моніторингу.

Класифікація потенційних біобезпечних ризиків функціональних покриттів

Згідно з міжнародними практичними рекомендаціями, при аналізі ризиків необхідно враховувати як загальновідомі небезпеки базового (непокритого) імпланту, так і специфічні додаткові ризики, пов'язані безпосередньо з фізико-хімічними

властивостями нового покриття [13,14]. Ці ризики поділяють на три основні категорії: біологічні, хімічні та фізико-механічні.

1. Біологічні та імунологічні ризики.

Введення будь-якого штучного матеріалу в біологічне середовище пов'язане з ризиком розвитку небажаних імунних та запальних реакцій [13]. Хоча багато інноваційних покриттів (зокрема, антибактеріальні шари) розробляються саме для боротьби з інфекціями, неконтрольована взаємодія модифікованої поверхні з мікробіомом ротової порожнини може призводити до неочікуваних наслідків [23].

Одним із ключових біологічних ризиків є феномен біообростання (biofouling). Якщо специфічна мікро- чи нанотопографія покриття є нестабільною, вона може стати сприятливим середовищем для неконтрольованої адгезії патогенних мікроорганізмів замість бажаних остеобластів [36]. Крім того, полімерні матеріали (наприклад, мономерні смоли, що використовуються як матриці для доставки ліків) при неповному полімеризуванні здатні виділяти токсичні сліди моно- або диметилакрилатів. Навіть мікродози таких алергенних компонентів можуть провокувати сильні місцеві запалення, контактну алергію або імунні відповіді гіперчутливого типу у схильних до цього пацієнтів [13]. Невиконання покриттям своїх заявлених функцій (наприклад, передчасна деградація біоактивного шару) є самостійним ризиком, що знижує загальну стабільність імпланту і погіршує прогноз лікування.

2. Хімічні та токсикологічні ризики.

Особливу тривогу в науковій спільноті викликають хімічні ризики, зокрема пов'язані з вивільненням іонів важких металів та наночастинок. Навіть традиційні конструкційні сплави під час корозії можуть виділяти іони нікелю, хрому чи кобальту. Проте цей ризик багаторазово зростає при впровадженні новітніх антимікробних

покриттів, що містять наночастинки срібла (AgNPs), міді чи цинку [5].

Сучасні токсикологічні дослідження вказують на те, що наночастинки металів діють за механізмом внутрішньоклітинного вивільнення іонів. Нанорозмір дозволяє їм легко проникати всередину людських клітин (остеобластів, фібробластів, макрофагів) шляхом ендцитозу. Опинившись у цитоплазмі, вони починають неконтрольовано вивільняти токсичні іони, що спричиняє масивний окислювальний стрес (генерацію активних форм кисню), пошкодження мітохондрій, розриви ланцюгів ДНК та порушення експресії генів [37].

Доведено, що терапевтичне вікно для таких покриттів є надзвичайно вузьким. Наприклад, дослідження показують, що концентрація іонів срібла на рівні 0,05 мг/л є ефективною для пригнічення грам-позитивних та грам-негативних бактерій, однак збільшення концентрації лише до 0,1 мг/л призводить до достовірного зниження життєздатності людських остеобластів [38]. Локальне накопичення срібла понад поріг безпеки (близько 1,2 г/л) стає критично цитотоксичним для тканин. У високих концентраціях небезпеку можуть становити навіть корисні компоненти: надлишкові іони кальцію з гідроксиапатитних (ГА) покриттів здатні порушувати локальний осмотичний баланс і провокувати запальні процеси [15].

3. Фізико-механічні ризики та трибокорозія. Фізичне руйнування та крихке відшарування (деламінація) є одними з найпоширеніших механізмів відмови функціональних покриттів. Процес встановлення дентального імпланту в кісткове ложе супроводжується значними фрикційними навантаженнями. Якщо покриття (наприклад, PVD-плівка або шар плазмового напилення) має недостатню адгезію до титанової основи, воно може частково або повністю зруйнуватися ще на етапі хірургічного втручання.

В умовах ротової порожнини імпланти також піддаються впливу трибокорозії –

синергетичному руйнівному процесу, де механічне тертя (наприклад, мікрорухи під час жування) поєднується з хімічною агресією слини, що діє як електроліт. Це призводить до утворення зношувальних мікро- та наночасток (wear debris) металу або кераміки [14]. Потрапляння фрагментів покриття у тканини, що оточують імплант, є тригером потужної імунної відповіді. Накопичення цих частинок викликає активацію макрофагів (поляризацію у прозапальний фенотип M1). Макрофаги починають секретувати прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1 β , IL-6), які стимулюють диференціювання та активність остеокластів. Цей каскад призводить до остеолізу (патологічного розсмоктування кістки), що є фундаментальним механізмом розвитку періімплантиту та причиною втрати конструкції [14].

Нормативно-правова база та стандарти біосумісності для інноваційних стоматологічних покриттів

Враховуючи високі ризики, розробка та вихід на ринок імплантів із модифікованими поверхнями суворо регламентуються нормативно-правовими документами. Фундаментом для перевірки безпечності є серія міжнародних стандартів ISO 10993 («Біологічна оцінка медичних пристроїв»). Цей стандарт вимагає, щоб біологічна оцінка проводилася не епізодично, а в складі всебічного ризик-орієнтованого процесу.

Відповідно до настанов FDA та ISO 10993-1, вибір випробувань безпосередньо залежить від характеру та інтенсивності контакту виробу з організмом. Оскільки зубні імпланти функціонують у тілі понад 30 днів (категорія постійного контакту з кісткою та тканинами), виробник зобов'язаний надати розширений пакет доказів безпеки [13]. Стандарт ISO 10993-5 регламентує тестування покриттів на цитотоксичність *in vitro*. Для цього застосовують стандартизовані клітинні культури (зокрема, людські остеосаркоматозні лінії MG-63, SaOS-2 або мишачі фібробласти L929) [38]. Крім базової цитотоксичності, зразки проходять оцінку на

місцеве подразнення (ISO 10993-10), сенсibilізацію, генотоксичність, а також на системну хронічну токсичність та канцерогенність у випадках тривалого вивільнення активних речовин.

У стоматології додатково спираються на стандарт ISO 7405, який специфікує оцінку біосумісності саме для стоматологічних матеріалів, адаптуючи тести до умов ротової порожнини [39]. Що стосується фізико-хімічних параметрів самих плівок, застосовується стандарт ISO 17327-1:2018 (для неактивних хірургічних імплантів). Він вимагає від виробника ретельно контролювати хімічний та фазовий склад, товщину, адгезію і розчинність шару [3]. Важливо, що стандарти допускають наукову екстраполяцію: якщо хімічна природа нового покриття дуже близька до вже усталеного аналога, результати тестувань частково можуть переноситись.

Інтеграція управління ризиками у життєвий цикл покриттів: ISO 14971 та ISO 13485

Сучасний підхід до біобезпеки вимагає, щоб ризик-менеджмент був невід'ємною частиною системи управління якістю компанії-виробника. Стандарт ISO 13485 (Системи менеджменту якості для медичних виробів) у поєднанні з ISO 14971 (Управління ризиками для медичних виробів) регламентують цей процес від стадії наукової розробки до постмаркетингового нагляду [13].

На етапі проектування створюється «Досьє з ризиків». Будь-який ідентифікований ризик оцінюється за матрицею, що враховує ймовірність його виникнення та серйозність шкоди для здоров'я пацієнта. Якщо повністю усунути ризик неможливо, застосовується аналіз співвідношення «ризик/користь». Наприклад, клініцист повинен обґрунтувати, чи переважає ефект профілактики важкої інфекції антимікробним покриттям потенційні ризики незначної локальної токсичності. Завжди створюються резервні стратегії: використання альтернативних

матеріалів або введення більш суворих протоколів перевірки зразків із партії [23].

Безперервний контроль ефективності покриттів вимагає постмаркетингового нагляду. Умови прискороного лабораторного старіння (температурні камери, агресивні середовища) не можуть на 100 % відтворити фізіологію ротової порожнини протягом десятиліть. Збір і аналіз інформації про роботу модифікованих імплантів у реальній клінічній практиці є критичним. Поява повідомлень про нетипові ускладнення (атипове запалення, набряки, відторгнення) стимулює негайні ретроспективні розслідування, що можуть призвести до коригування медичних протоколів або повного відкликання партій з ринку [23].

Інженерні інструменти ризик-менеджменту технологій нанесення: FMEA та HACCP

Для виявлення та запобігання технічним помилкам під час нанесення покриттів активно застосовують методи інженерного аналізу [3]. Інструмент FMEA (Failure Mode and Effects Analysis – Аналіз видів і наслідків відмов) вимагає покрокового розбору всіх складових імпланту та етапів його виробництва. У процесі FMEA інженери розраховують Індекс пріоритетності ризику (Risk Priority Number – RPN), який є добутком трьох факторів: важкості наслідку, ймовірності виникнення та здатності до виявлення проблеми. Наприклад, зміна напруги під час електрофоретичного осадження може викликати підвищену пористість і делямінацію. Якщо ця відмова має високий RPN, процес модернізують або запроваджують додаткові методи контролю.

Для нагляду за критичними контрольними точками у виробничому циклі застосовують систему HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points). Фізичні методи неруйнівного контролю (XPS для підтвердження хімічного складу, AFM для вимірювання товщини плівки на нанорівні, SEM для аналізу морфології) інтегруються у виробничу лінію для гарантії якості кожної серії виробів перед її стерилізацією та відправленням у клініку [7].

Біоетичні аспекти та інноваційні *in vitro* моделі тестування експериментальних покриттів

Впровадження експериментальних багатофункціональних поверхонь порушує низку важливих біоетичних питань. Клініцисти та розробники зобов'язані неухильно дотримуватися права пацієнта на інформовану згоду. Пацієнт має бути чітко попереджений про використання новітнього типу покриття та обізнаний з наявними теоретичними чи підтвердженими ризиками. Поспішний вихід на ринок без належних довгострокових випробувань заради комерційної вигоди є грубим порушенням принципу «не нашкодь» [23].

Сучасна біоетика також впливає на методологію тестування матеріалів. Настанови світових регуляторів (зокрема FDA та EMA) наполягають на дотриманні принципу «трьох R» (Reduce, Replace, Refine) з метою мінімізації страждань лабораторних тварин під час тестувань *in vivo*. Для цього розробляються високотехнологічні альтернативи *in vitro*, такі як тривимірні (3D) клітинні бар'єри, моделі спільного культивування різних типів клітин та мікрофлюїдні системи («орган-на-чипі»). Вони здатні детально імітувати фізіологічні умови та дозволяють швидко скринінгувати покриття на токсичність та запальні маркери без використання тваринних моделей [38]. Лише відкритість наукових результатів та прозорість досліджень сприятимуть довірі медичної спільноти до інновацій.

VI. ВИСНОВКИ

У результаті проведеного аналізу можна констатувати, що еволюція поверхонь дентальних імплантів спрямована на перетворення інертного титану в біоактивний матеріал із програмованими властивостями. Оцінюючи найкращі сучасні стратегії, слід зазначити, що гідроксиапатитові шари залишаються неперевершеними за показниками біосумісності та остеокондукції для пацієнтів із низькою щільністю кістки.

Натомість анодовані оксидні шари (зокрема технологія TiUnite) є оптимальним промисловим рішенням для прискореної інтеграції в стандартних клінічних випадках. Щодо технологій нанесення, плазмове напилення є найбільш надійним методом для формування товстих пористих структур, що забезпечують механічну стабільність, тоді як лазерне текстурування виділяється як найбільш перспективна технологія, що дозволяє безконтактно керувати адгезією клітин без ризику відшарування покриття.

Поряд із технологічними досягненнями, критичним аспектом впровадження новітніх багатокомпонентних покриттів є забезпечення їхньої біобезпеки. Зростання складності модифікованих поверхонь несе нові біологічні та токсикологічні ризики, зокрема пов'язані з неконтрольованим вивільненням наночастинок металів та трибокорозією. Тому розробка інноваційних систем повинна обов'язково супроводжуватись інтегрованим управлінням ризиками згідно з міжнародними стандартами та використанням сучасних доклінічних моделей тестування для гарантування безпеки пацієнтів.

Незважаючи на значний технологічний прогрес, галузь потребує вирішення низки ключових проблем. Головним «вузьким місцем» залишається критичний дефіцит довгострокових клінічних досліджень *in vivo* для антибактеріальних та «розумних» покриттів. Водночас актуальним є пошук компромісу між високою біоактивністю матеріалів (яка часто притаманна крихким або тонким шарам) та їх здатністю витримувати високі механічні навантаження під час вкручування імплантата. Окрім цього, нагальною є потреба в уніфікації протоколів виробництва наноструктурованих поверхонь та ретельній оцінці довгострокової цитотоксичності новітніх вуглецевих наноматеріалів перед їх масовим впровадженням. Загалом, упровадження нанотехнологій і багатофункціональних матеріалів обіцяє підвищити відсоток успіху

імплантації навіть у складних клінічних випадках.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі пацієнти, що мають відношення до рукопису дали згоду на публікацію даної роботи.

ORCID ID та внесок авторів.

[0009-0005-7560-409X](https://orcid.org/0009-0005-7560-409X) (A,B,C,D)

Podlutska Oleksandra

[0000-0002-6122-4513](https://orcid.org/0000-0002-6122-4513) (E,F) Motronenko

Valentyna

A – Концепція роботи та дизайн, B – аналіз даних, C – Відповідальність за статистичний аналіз, D – Написання статті, E – Критичний огляд, F – Остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

- Sun X. D., Liu T. T., Wang Q. Q., Zhang J., Cao M. S. Surface modification and functionalities for titanium dental implants // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2023. – Vol. 9, No. 8. – P. 4442–4461. – DOI: 10.1021/acsbomaterials.3c00183.
- Bakitian F. A. A comprehensive review of the contemporary methods for enhancing osseointegration and the antimicrobial properties of titanium dental implants // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, No. 9. – e68720. – DOI: 10.7759/cureus.68720.
- Accioni F., Vázquez J., Merinero M., Begines B., Alcudia A. Latest trends in surface modification for dental implantology: innovative developments and analytical applications // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, No. 2. – 455. – DOI: 10.3390/pharmaceutics14020455.
- Wu N., Gao H., Wang X., Pei X. Surface modification of titanium implants by metal ions and nanoparticles for biomedical application // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2023. – Vol. 9, No. 6. – P. 2970–2990. – DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00722.
- Silva Lima Mendes D. T., Leite Matos G. R., Stewart de Araújo Souza S. A. et al. Does the incorporation of zinc into TiO₂ on titanium surfaces increase bactericidal activity? A systematic review and meta-analysis // *Journal of Prosthetic Dentistry*. – 2024. – Vol. 132, No. 3. – P. 510–519. – DOI: 10.1016/j.prosdent.2022.05.007.
- Alipal J., Lee T. C., Koshy P., Abdullah H. Z., Idris M. I. Evolution of anodized titanium for implant applications // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, No. 7. – e07408. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07408.
- Saad K. K. S., Saba T., Bin Rashid A. Application of PVD coatings in medical implantology for enhanced performance, biocompatibility, and quality of life // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, No. 16. – e35541. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35541.
- Maló P., de Araújo Nobre M., Gonçalves Y., Lopes A., Ferro A. Immediate function of anodically oxidized surface implants (TiUnite™) for fixed prosthetic rehabilitation: retrospective study with 10 years of follow-up // *BioMed Research International*. – 2016. – 2061237. – DOI: 10.1155/2016/2061237.
- Makary C., Menhall A., Lahoud P., Yang K. R., Park K. B., Razukevicius D., Traini T. Bone-to-implant contact in implants with plasma-treated nanostructured calcium-incorporated surface compared to non-plasma-treated implants: a human histologic study at 4 weeks // *Materials*. – 2024. – Vol. 17. – 2331. – DOI: 10.3390/ma17102331.
- Alzoubi F., Alhumaidan A. A., AlRumaih H. S., Alqarawi F. K., Omar O. The relationship between the secondary implant stability quotient and oxidized implant-related factors // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, No. 20. – e39156. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e39156.
- Park S. H., Lei L., D'Souza D. et al. Efficient electrospray deposition of surfaces smaller than the spray plume // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14. – 4896. – DOI: 10.1038/s41467-023-40638-7.
- Gkioka M., Rausch-Fan X. Antimicrobial effects of metal coatings or physical, chemical modifications of titanium dental implant surfaces for prevention of peri-implantitis: a systematic review of in vivo studies // *Antibiotics*. – 2024. – Vol. 13, No. 9. – 908. – DOI: 10.3390/antibiotics13090908.
- Shahi S., Özcan M., Maleki Dizaj S., Sharifi S., Al-Haj Husain N., Eftekhari A., Ahmadian E. A review on potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility // *Toxicology Mechanisms and Methods*. – 2019. – Vol. 29, No. 5. – P. 368–377. – DOI: 10.1080/15376516.2019.1566424.
- Delgado-Ruiz R., Romanos G. Potential Causes of Titanium Particle and Ion Release in Implant Dentistry: A Systematic Review // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19, No. 11. – Art. 3585. – DOI: 10.3390/ijms19113585.
- Ong J. L., Chan D. C. N. A review of hydroxyapatite and its use as a coating in dental implants // *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. – 2017. – Vol. 45, No. 1–6. – P. 411–451. – DOI: 10.1615/CritRevBiomedEng.v45.i1-6.160.
- Yeo I. L. Modifications of dental implant surfaces at the micro- and nano-level for enhanced osseointegration // *Materials*. – 2019. – Vol. 13, No. 1. – 89. – DOI: 10.3390/ma13010089.
- Vahabzadeh S., Roy M., Bandyopadhyay A., Bose S. Phase stability and biological property evaluation of plasma sprayed hydroxyapatite coatings for orthopedic and dental applications // *Acta Biomaterialia*. – 2015. – Vol. 17. – P. 47–55. – DOI: 10.1016/j.actbio.2015.01.022.
- Talib R. J., Toff M. R. Plasma-sprayed coating of hydroxyapatite on metal implants: a review // *Medical Journal of Malaysia*. – 2004. – Vol. 59, Suppl. B. – P. 153–154.
- Karl M., Albrektsson T. Clinical performance of dental implants with a moderately rough (TiUnite) surface: a meta-analysis of prospective clinical studies // *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2017. – Vol. 32, No. 4. – P. 717–734. – DOI: 10.11607/jomi.5699.
- Husain S., Al-Samadani K. H., Najeeb S. et al. Chitosan Biomaterials for Current and Potential Dental Applications // *Materials*. – 2017. – Vol. 10, No. 6. – P. 602. – DOI: 10.3390/ma10060602.
- Vaidya R. Y., Balakrishnan D., Nakata H., Krishnamoorthy G. Impact of graphene incorporation in dental implants: a scoping review // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, No. 18. – e37751. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e37751.
- Kunrath M. F., Farina G., Sturmer L. B. S., Teixeira E. R. TiO₂ nanotubes as an antibacterial nanotextured surface for dental implants: systematic review and meta-analysis // *Dental Materials*. – 2024. – Vol. 40, No. 6. – P. 907–920. – DOI: 10.1016/j.dental.2024.04.009.
- Avila E., Nagay B., Pereira M. et al. Race for Applicable Antimicrobial Dental Implant Surfaces to Fight Biofilm-Related Disease: Advancing in Laboratorial Studies vs Stagnation in

Clinical Application // ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2022. – Vol. 8, No. 8. – P. 3269–3286. – DOI: 10.1021/acsbmaterials.2c00160.

24. Choubey V., Mishra R., Shrivastava A. et al. The effect of various implant coatings on bone formation and cell adhesion // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2025. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. S1668–S1670. – DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_230_25.

25. Park K. H., Heo S. J., Koak J. Y. et al. Osseointegration of anodized titanium implants under different current voltages: a rabbit study // Journal of Oral Rehabilitation. – 2007. – Vol. 34, No. 7. – P. 517–527. – DOI: 10.1111/j.1365-2842.2006.01688.x.

26. Jaafar A., Hecker C., Árki P., Joseph Y. Sol-gel derived hydroxyapatite coatings for titanium implants: a review // Bioengineering. – 2020. – Vol. 7, No. 4. – 127. – DOI: 10.3390/bioengineering7040127.

27. Suwanprateeb J., Suvannapruk W., Chokeyvivat W. et al. Bioactivity of a sol-gel-derived hydroxyapatite coating on titanium implants in vitro and in vivo // Asian Biomedicine. – 2018. – Vol. 12. – P. 35–44. – DOI: 10.1515/abm-2018-0029.

28. Boda S. K., Li X., Xie J. Electro spraying: an enabling technology for pharmaceutical and biomedical applications // Journal of Aerosol Science. – 2018. – Vol. 125. – P. 164–181. – DOI: 10.1016/j.jaerosci.2018.04.002.

29. Müller V., Balvay S., Gaillard C. et al. One-step fabrication of single-phase hydroxyapatite coatings on Ti-alloy implants by electrostatic spray deposition: From microstructural investigation to in vitro studies // Surface and Coatings Technology. – 2021. – Vol. 427. – 127805. – DOI: 10.1016/j.surfcoat.2021.127805.

30. Ali L. A., Dikici B., Aslan N. et al. In-vitro corrosion and surface properties of PVD-coated β -type TNTZ alloys for potential usage as biomaterials // Surface and Coatings Technology. – 2023. – Vol. 466. – 129624. – DOI: 10.1016/j.surfcoat.2023.129624.

31. Memè L., Sartini D., Pozzi V. et al. Epithelial Biological Response to Machined Titanium vs. PVD Zirconium-Coated Titanium: An In Vitro Study // Materials. – 2022. – Vol. 15, No. 20. – 7250. – DOI: 10.3390/ma15207250.

32. Saran R., Ginjupalli K., George S. D., Chidangil S. Laser as a tool for surface modification of dental biomaterials: a review // Heliyon. – 2023. – Vol. 9. – e17457. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17457.

33. Zarazir R., Mrad S., Aoun G. et al. Comparison of osseointegration in novel laser-textured and SLA implants // Acta Informatica Medica. – 2023. – Vol. 31, No. 2. – P. 137–140. – DOI: 10.5455/aim.2023.31.137-140.

34. Chen Y. W., Chiang T., Chen I. H. et al. Titanium surfaces with a laser-produced microchannel structure enhance pre-osteoblast proliferation, maturation, and extracellular mineralization in vitro // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, No. 6. – 3388. – DOI: 10.3390/ijms25063388.

35. López-Valverde N., Aragonese J., López-Valverde A., Rodríguez C., Macedo de Sousa B., Aragonese J. M. Role of chitosan in titanium coatings: trends and new generations of coatings // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2022. – Vol. 10. – Art. 907589. – DOI: 10.3389/fbioe.2022.907589.

36. Top Safety Concerns for Nano Dental Restorations [Электронный ресурс] // Complete Smiles. – Режим доступа: <https://www.completesmilesbv.com.au/safety-concerns-nano-dental-restorations/>

37. Pokrowiecki R., Zaręba T., Szaraniec B., Pałka K., Mielczarek A., Menaszek E., Tyski S. In vitro studies of nanosilver-doped titanium implants for oral and maxillofacial

surgery // International Journal of Nanomedicine. – 2017. – Vol. 12. – P. 4285–4297. – DOI: 10.2147/IJN.S131163.

38. Monsees T. Biocompatibility and Anti-Microbiological Activity Characterization of Novel Coatings for Dental Implants: A Primer for Non-Biologists // Frontiers in Materials. – 2016. – Vol. 3. – Art. 40. – DOI: 10.3389/fmats.2016.00040.

39. Checklist for Choosing Biocompatible Implant Materials [Электронный ресурс] // Complete Smiles. – Режим доступа: <https://www.completesmilesbv.com.au/choosing-biocompatible-implant-materials-checklist/>

REFERENCES

- [1] X. D. Sun, T. T. Liu, Q. Q. Wang, J. Zhang, and M. S. Cao, "Surface modification and functionalities for titanium dental implants," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 9, no. 8, pp. 4442–4461, 2023, doi: 10.1021/acsbmaterials.3c00183.
- [2] F. A. Bakitian, "A comprehensive review of the contemporary methods for enhancing osseointegration and the antimicrobial properties of titanium dental implants," *Cureus*, vol. 16, no. 9, p. e68720, 2024, doi: 10.7759/cureus.68720.
- [3] F. Accioni, J. Vázquez, M. Merinero, B. Begines, and A. Alcudia, "Latest trends in surface modification for dental implantology: innovative developments and analytical applications," *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 2, p. 455, 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14020455.
- [4] N. Wu, H. Gao, X. Wang, and X. Pei, "Surface modification of titanium implants by metal ions and nanoparticles for biomedical application," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 9, no. 6, pp. 2970–2990, 2023, doi: 10.1021/acsbmaterials.2c00722.
- [5] D. T. Silva Lima Mendes, G. R. Leite Matos, S. A. Stewart de Araújo Souza *et al.*, "Does the incorporation of zinc into TiO₂ on titanium surfaces increase bactericidal activity? A systematic review and meta-analysis," *Journal of Prosthetic Dentistry*, vol. 132, no. 3, pp. 510–519, 2024, doi: 10.1016/j.prosdent.2022.05.007.
- [6] J. Alipal, T. C. Lee, P. Koshy, H. Z. Abdullah, and M. I. Idris, "Evolution of anodised titanium for implant applications," *Heliyon*, vol. 7, no. 7, p. e07408, 2021, doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07408.
- [7] K. K. S. Saad, T. Saba, and A. Bin Rashid, "Application of PVD coatings in medical implantology for enhanced performance, biocompatibility, and quality of life," *Heliyon*, vol. 10, no. 16, p. e35541, 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35541.
- [8] P. Maló, M. de Araújo Nobre, Y. Gonçalves, A. Lopes, and A. Ferro, "Immediate function of anodically oxidized surface implants (TiUnite™) for fixed prosthetic rehabilitation: retrospective study with 10 years of follow-up," *BioMed Research International*, vol. 2016, p. 2061237, 2016, doi: 10.1155/2016/2061237.
- [9] C. Makary, A. Menhall, P. Lahoud, K. R. Yang, K. B. Park, D. Razukevicius, and T. Traini, "Bone-to-implant contact in implants with plasma-treated nanostructured calcium-incorporated surface compared to non-plasma-treated implants: a human histologic study at 4 weeks," *Materials*, vol. 17, p. 2331, 2024, doi: 10.3390/ma17102331.
- [10] F. Alzoubi, A. A. Alhumaidan, H. S. AlRumaih, F. K. Alqarawi, and O. Omar, "The relationship between the secondary implant stability quotient and oxidized implant-related factors," *Heliyon*, vol. 10, no. 20, p. e39156, 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e39156.
- [11] S. H. Park, L. Lei, D. D'Souza *et al.*, "Efficient electro spray deposition of surfaces smaller than the spray plume," *Nature Communications*, vol. 14, p. 4896, 2023, doi: 10.1038/s41467-023-40638-7.

- [12] M. Gkioka and X. Rausch-Fan, "Antimicrobial effects of metal coatings or physical, chemical modifications of titanium dental implant surfaces for prevention of peri-implantitis: a systematic review of in vivo studies," *Antibiotics*, vol. 13, no. 9, p. 908, 2024, doi: 10.3390/antibiotics13090908.
- [13] S. Shahi, M. Özcan, S. Maleki Dizaj, S. Sharifi, N. Al-Haj Husain, A. Eftekhari, and E. Ahmadian, "A review on potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility," *Toxicology Mechanisms and Methods*, vol. 29, no. 5, pp. 368–377, 2019, doi: 10.1080/15376516.2019.1566424.
- [14] R. Delgado-Ruiz and G. Romanos, "Potential Causes of Titanium Particle and Ion Release in Implant Dentistry: A Systematic Review," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 11, p. 3585, 2018, doi: 10.3390/ijms19113585.
- [15] J. L. Ong and D. C. N. Chan, "A review of hydroxyapatite and its use as a coating in dental implants," *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 45, no. 1–6, pp. 411–451, 2017, doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.v45.i1-6.160.
- [16] I. L. Yeo, "Modifications of dental implant surfaces at the micro- and nano-level for enhanced osseointegration," *Materials*, vol. 13, no. 1, p. 89, 2019, doi: 10.3390/ma13010089.
- [17] S. Vahabzadeh, M. Roy, A. Bandyopadhyay, and S. Bose, "Phase stability and biological property evaluation of plasma sprayed hydroxyapatite coatings for orthopedic and dental applications," *Acta Biomaterialia*, vol. 17, pp. 47–55, 2015, doi: 10.1016/j.actbio.2015.01.022.
- [18] R. J. Talib and M. R. Toff, "Plasma-sprayed coating of hydroxyapatite on metal implants: a review," *Medical Journal of Malaysia*, vol. 59, Suppl. B, pp. 153–154, 2004.
- [19] M. Karl and T. Albrektsson, "Clinical performance of dental implants with a moderately rough (TiUnite) surface: a meta-analysis of prospective clinical studies," *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, vol. 32, no. 4, pp. 717–734, 2017, doi: 10.11607/jomi.5699.
- [20] S. Husain, K. H. Al-Samadani, S. Najeeb *et al.*, "Chitosan Biomaterials for Current and Potential Dental Applications," *Materials*, vol. 10, no. 6, p. 602, 2017, doi: 10.3390/ma10060602.
- [21] R. Y. Vaidya, D. Balakrishnan, H. Nakata, and G. Krishnamoorthy, "Impact of graphene incorporation in dental implants: a scoping review," *Heliyon*, vol. 10, no. 18, p. e37751, 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e37751.
- [22] M. F. Kunrath, G. Farina, L. B. S. Sturmer, and E. R. Teixeira, "TiO₂ nanotubes as an antibacterial nanotextured surface for dental implants: systematic review and meta-analysis," *Dental Materials*, vol. 40, no. 6, pp. 907–920, 2024, doi: 10.1016/j.dental.2024.04.009.
- [23] E. Avila, B. Nagay, M. Pereira *et al.*, "Race for Applicable Antimicrobial Dental Implant Surfaces to Fight Biofilm-Related Disease: Advancing in Laboratorial Studies vs Stagnation in Clinical Application," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 8, no. 8, pp. 3269–3286, 2022, doi: 10.1021/acsbomaterials.2c00160.
- [24] V. Choubey, R. Mishra, A. Shrivastava *et al.*, "The effect of various implant coatings on bone formation and cell adhesion," *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, vol. 17, Suppl. 2, pp. S1668–S1670, 2025, doi: 10.4103/jpbs.jpbs_230_25.
- [25] K. H. Park, S. J. Heo, J. Y. Koak *et al.*, "Osseointegration of anodized titanium implants under different current voltages: a rabbit study," *Journal of Oral Rehabilitation*, vol. 34, no. 7, pp. 517–527, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2842.2006.01688.x.
- [26] A. Jaafar, C. Hecker, P. Árki, and Y. Joseph, "Sol-gel derived hydroxyapatite coatings for titanium implants: a review," *Bioengineering*, vol. 7, no. 4, p. 127, 2020, doi: 10.3390/bioengineering7040127.
- [27] J. Suwanprateeb, W. Suvannapruk, W. Chokevivat *et al.*, "Bioactivity of a sol-gel-derived hydroxyapatite coating on titanium implants in vitro and in vivo," *Asian Biomedicine*, vol. 12, pp. 35–44, 2018, doi: 10.1515/abm-2018-0029.
- [28] S. K. Boda, X. Li, and J. Xie, "Electrospraying: an enabling technology for pharmaceutical and biomedical applications," *Journal of Aerosol Science*, vol. 125, pp. 164–181, 2018, doi: 10.1016/j.jaerosci.2018.04.002.
- [29] V. Müller, S. Balvay, C. Gaillard *et al.*, "One-step fabrication of single-phase hydroxyapatite coatings on Ti-alloy implants by electrostatic spray deposition: From microstructural investigation to in vitro studies," *Surface and Coatings Technology*, vol. 427, p. 127805, 2021, doi: 10.1016/j.surfcoat.2021.127805.
- [30] L. A. Ali, B. Dikici, N. Aslan *et al.*, "In-vitro corrosion and surface properties of PVD-coated β -type Ti-6Al-4V alloys for potential usage as biomaterials," *Surface and Coatings Technology*, vol. 466, p. 129624, 2023, doi: 10.1016/j.surfcoat.2023.129624.
- [31] L. Memè, D. Sartini, V. Pozzi *et al.*, "Epithelial Biological Response to Machined Titanium vs. PVD Zirconium-Coated Titanium: An In Vitro Study," *Materials*, vol. 15, no. 20, p. 7250, 2022, doi: 10.3390/ma15207250.
- [32] R. Saran, K. Ginjupalli, S. D. George, and S. Chidangil, "Laser as a tool for surface modification of dental biomaterials: a review," *Heliyon*, vol. 9, p. e17457, 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17457.
- [33] R. Zarazir, S. Mrad, G. Aoun *et al.*, "Comparison of osseointegration in novel laser-textured and SLA implants," *Acta Informatica Medica*, vol. 31, no. 2, pp. 137–140, 2023, doi: 10.5455/aim.2023.31.137-140.
- [34] Y. W. Chen, T. Chiang, I. H. Chen *et al.*, "Titanium surfaces with a laser-produced microchannel structure enhance pre-osteoblast proliferation, maturation, and extracellular mineralization in vitro," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 6, p. 3388, 2024, doi: 10.3390/ijms25063388.
- [35] N. López-Valverde, J. Aragonese, A. López-Valverde, C. Rodríguez, B. Macedo de Sousa, and J. M. Aragonese, "Role of chitosan in titanium coatings: trends and new generations of coatings," *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 10, p. 907589, 2022, doi: 10.3389/fbioe.2022.907589.
- [36] Complete Smiles, "Top Safety Concerns for Nano Dental Restorations." [Online]. Available at: <https://www.completesmilesbv.com.au/safety-concerns-nano-dental-restorations/>
- [37] R. Pokrowiecki, T. Zaręba, B. Szaraniec, K. Pałka, A. Mielczarek, E. Mnaszek, and S. Tyski, "In vitro studies of nanosilver-doped titanium implants for oral and maxillofacial surgery," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 12, pp. 4285–4297, 2017, doi: 10.2147/IJN.S131163.
- [38] T. Monsees, "Biocompatibility and Anti-Microbiological Activity Characterization of Novel Coatings for Dental Implants: A Primer for Non-Biologists," *Frontiers in Materials*, vol. 3, p. 40, 2016, doi: 10.3389/fmats.2016.00040.
- [39] Complete Smiles, "Checklist for Choosing Biocompatible Implant Materials." [Online]. Available at: <https://www.completesmilesbv.com.au/choosing-biocompatible-implant-materials-checklist/>

UDC 616.314-089.23:615.46

DENTAL IMPLANT COATINGS: TYPES, APPLICATION METHODS, AND BIOSAFETY

Oleksandra Podlutska

o.podlutska-zf51mp@edu.kpi.ua

Valentyna Motronenko

valentyna.motronenko@kai.edu.ua

National Technical University of Ukraine
“Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”,
Kyiv, Ukraine

Kyiv Aviation Institute National University
Kyiv, Ukraine

Abstract. The study presents a comprehensive analysis of modern strategies for modifying the micro- and nanostructure of titanium dental implant surfaces aimed at overcoming their inherent biological inertness. The research thoroughly examines the evolutionary development of functional coatings, ranging from traditional bioceramic systems based on hydroxyapatite, which provide high osteoconductive properties, to innovative carbon nanomaterials and smart structures with controlled release of therapeutic agents. Particular attention is paid to the technological basis for forming such surfaces, including high-temperature plasma spraying methods for creating porous structures, anodic oxidation technologies (notably the industrial standard TiUnite), and advanced laser processing techniques. Laser texturing is identified as one of the most promising and safe non-contact methods for generating controlled surface topography without the risk of thermal degradation of coatings or the introduction of undesirable impurities. It has been established that the integration of nanostructured elements combined with antimicrobial components (particularly metal ions) can significantly enhance osseointegration and increase the bone-implant contact (BIC) by 10–30%. This ensures not only accelerated primary stability within the bone bed but also reliable long-term prevention of peri-implantitis, even under challenging clinical conditions such as low bone density. Significant attention is also devoted to biosafety and risk management issues associated with potential nanotoxicity, tribocorrosion, and immune responses. The study emphasizes the necessity of strict compliance with international standards (ISO 10993, ISO 13485) at all stages of the development and application of innovative materials. The work scientifically substantiates the transition from passive to active combined biomimetic strategies that harmoniously integrate structural surface activation with chemical functionalization using bioactive compounds. In addition, it outlines future directions for further research in the development of “smart” systems capable of actively responding to bacterial challenges.

Keywords: antimicrobial coatings, surface modification, deposition methods, dental implants, hydroxyapatite, nanostructures, biocompatibility, osseointegration, biosafety, risk management.

УДК 616.71-089.28:621.9.04

DOI: 10.20535/2026.2(22).360096

МЕТОДОЛОГІЧНІ ЗАСАДИ ВИБОРУ ТА ЦИФРОВОГО ПРОЄКТУВАННЯ БІОМІМЕТИЧНИХ ГРАТЧАСТИХ СТРУКТУР ДЛЯ 3D-ДРУКУ ОСТЕОЗАМІЩУВАЛЬНИХ СКАФФОЛДІВ

Ліпартія Давід Нугзарович
d.lipartia-fbmi26@iit.kpi.ua

Калашнікова Лариса Євгенівна
doc_hom2000@yahoo.com

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
м. Київ, Україна

Анотація – Дана стаття присвячена систематизації та аналізу сучасних науково-методологічних підходів до вибору та цифрового проєктування біоміметичних гратчастих структур, призначених для виготовлення остеозаміщувальних скаффолдів методами адитивного виробництва. У роботі розглянуто актуальну проблему біомеханічного дисонансу між монолітними імплантатами та кістковою тканиною, що призводить до феномену «екранування напружень» (та подальшої резорбції кістки. Авторами обґрунтовано переваги використання пористих архітектур, що дозволяють адаптувати модуль пружності конструкції до показників кортикальної та трабекулярної кісток.

Проведено ґрунтовний порівняльний аналіз морфологічних особливостей традиційних балкових решіток (Body-Centered Cubic, Simple Cubic) та триплексно-періодичних мінімальних поверхонь (Triply Periodic Minimal Surfaces, TPMS), таких як Gyroid, Diamond та Schwarz-P. Визначено, що TPMS-структури мають значну перевагу завдяки безперервній кривизні, відсутності концентраторів напружень та високому співвідношенню площі поверхні до об'єму, що критично важливо для клітинної адгезії, проліферації та ефективною васкуляризації новоутворених тканин.

Окрему увагу приділено методології цифрового проєктування, де проаналізовано перехід від традиційного граничного представлення геометрії (B-rep) до неявного моделювання. Висвітлено технічні можливості сучасного програмного забезпечення (nTopology, Ansys Discovery, Rhino+Grasshopper) та підкреслено ефективність використання знакових функцій відстані для створення надскладних біоміметичних структур без значного навантаження на обчислювальні ресурси.

Стаття також містить узагальнені рекомендації щодо параметрів мікроархітектури скаффолдів (пористості та розміру пор) для різних анатомічних локалізацій, зокрема для стегнової кістки, нижньої щелепи та хребців. Результати дослідження підтверджують, що інтеграція методів неявного моделювання з біомеханічним та гідродинамічним аналізом є необхідною умовою для створення функціональних імплантатів нового покоління, здатних забезпечити довготривалу остеointegraцію.

Ключові слова: адитивне виробництво, біоміметика, гратчасті структури, TPMS, остеointegraція, nTopology, Ansys Discover

I. ВСТУП

Сучасна регенеративна медицина розглядає кістку не лише як інертну опору, а як динамічне біологічне середовище, здатне до адаптивної перебудови у відповідь на зовнішні біомеханічні чинники. Однією з головних проблем сучасної остеології та щелепно-лицевої хірургії є біомеханічний дисонанс між металевими конструкціями та кістковою тканиною.

Традиційні монолітні імплантати з титанових сплавів (наприклад, Ti_6Al_4V) мають модуль Юнга близько 110 ГПа, тоді як показники кортикальної кістки становлять 10–30 ГПа, а трабекулярної — від 0,1 до 2

ГПа, що зумовлює виникнення феномену «екранування напружень» (*stress shielding*). За таких обставин надмірна жорсткість імплантату призводить до незбалансованого розподілу механічних сил, при цьому жорсткий імплантат приймає на себе основне навантаження, позбавляючи таким чином навколишню кістку необхідної механічної стимуляції.

Згідно із законом Вольфа, тривале розвантаження кісткової тканини стимулює процеси резорбції, що призводить до асептичного розкитування імплантату, втрати кісткової тканини та, зрештою, до

необхідності проведення повторної операції [1].

Сучасні дослідження в цій галузі зосереджуються на використанні високотехнологічних термопластів, таких як поліетеретеркетон (*Polyetheretherketone, PEEK*), та на розробці складних сітчастих структур, виготовлених за допомогою технологій адитивного виробництва. *PEEK* має внутрішній модуль пружності близько 3–4 ГПа, що набагато ближче до властивостей кісткової тканини, ніж у будь-який іншого біоматеріалу.

Однак чистий *PEEK* є біологічно інертним і гідрофобним, що ускладнює його пряму інтеграцію з тканинами реципієнта. Саме тому питання цифрового проектування пористих структур стає дедалі важливішим; ці структури не тільки зменшують жорсткість металевих імплантатів, а й створюють сприятливе середовище для клітинної проліферації та ангіогенезу всередині полімерних матриць [2].

Використання адитивного виробництва, зокрема процесу лазерного сплавлення металевого порошку для титану та моделювання методом пошарового наплавлення для *PEEK*, дозволяє втілювати складні біоінспіровані концепції. Дизайн цих структур запозичує принципи мікробудови природних об'єктів: від панцирів морських їжаків до трабекулярної архітектури людської кістки.

Математичним фундаментом для створення остеозаміщувальних скаффолдів нового покоління стали триплексно-періодичні мінімальні поверхні (*Triply*

Periodic Minimal Surfaces, TPMS). Завдяки їх здатності забезпечувати безперервну пористість та надзвичайно високе співвідношення площі поверхні до об'єму, *TPMS*-структури створюють ідеальні умови для проростання кісткової тканини та стабільної інтеграції імплантату в організм [3, 4].

II. МЕТА

Метою роботи є систематизація існуючих підходів до проектування кісткових скаффолдів та виявлення закономірностей між мікроархітектонікою *TPMS*-структур і їхньою біомеханічною відповіддю. Дослідження спрямоване на формування цілісної методологічної бази для вибору параметрів цифрових моделей на основі неявних функцій, що забезпечать ефективну регенерацію тканин у різних клінічних умовах.

III. МОРФОЛОГІЯ БІОМІМЕТИЧНИХ ТОПОЛОГІЙ

Вибір топології елементарної комірки має вирішальне значення для кореляції біомеханічної відповіді скаффолда з його здатністю до провідності тканин (остеокондуктивності).

Протягом останніх десятиліть у галузі інженерії кісткових тканин переважають балкові структури (див. рис. 1), такі як *Body-Centered Cubic (BCC)*, *Simple Cubic (SC)* та *Octet-truss* [5]. Геометрія цих структур базується на дискретних елементах — стрижнях або балках, що з'єднуються у вузлах, утворюючи кристалографічні решітки.

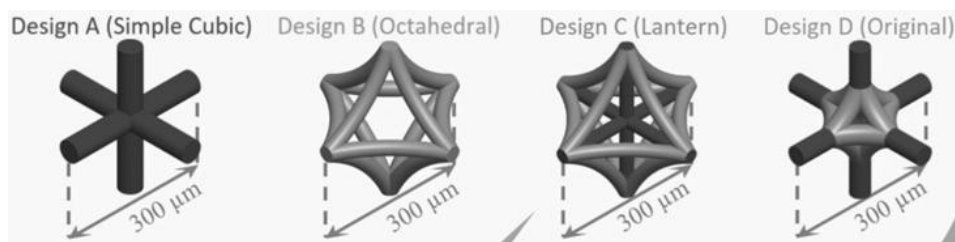


Рисунок 1 – Схематичне зображення типів геометрії елементарних комірок балкових структур [6]

Однак поява та вдосконалення технологій адитивного виробництва

відкрили шлях до реалізації більш складних топологій на основі неявних функцій. Неявні

поверхні *TPMS* — це математично визначені структури, середня кривизна яких дорівнює нулю в усіх точках. Вони поділяють простір на два або більше взаємопроникних лабіринтних об'єми [7].

Основна відмінність між балковими та *TPMS* архітектурами полягає в характері їх топологічної безперервності та плавності переходів. У балкових ґратках з'єднання між вузлами утворюють геометричні розриви, які не тільки ускладнюють процес 3D-друку через необхідність різких змін траєкторії лазера, а й виступають природними концентраторами механічних напружень, що неминуче призводить до появи мікротріщин під впливом циклічного навантаження [8].

Натомість *TPMS* структури, такі як *Gyroid*, *Diamond* та *Schwarz-P*, забезпечують безперервну кривизну. Зокрема, *Schwarz Primitive* вирізняється найбільшими відкритими отворами при заданій пористості, що сприяє інтенсивній васкуляризації; *Gyroid* має складну гвинтоподібну архітектуру з мережею вигнутих каналів, що забезпечує рівномірну дифузію поживних речовин без утворення застійних зон; а *Diamond* базується на топології, подібній до кристалічної решітки алмазу, що гарантує конструкції найвищу жорсткість та механічну міцність. Така геометрична організація дозволяє уникнути концентраторів напружень, притаманних балковим решіткам, що наочно представлено на схемі нижче (див. рис. 2).

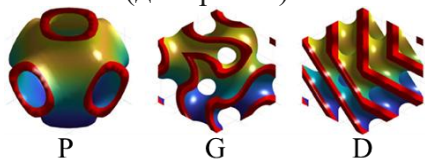


Рисунок 2 – Візуалізація елементарних комірок триплексно-періодичних мінімальних поверхонь (*TPMS*): *P* (*Primitive*), *G* (*Gyroid*) та *D* (*Diamond*) [7]

Більш детально механічні властивості, специфіка деформаційної поведінки, а також гідродинамічна проникність та особливості пристінкових напружень зсуву цих архітектур будуть розглянуті нижче у відповідних підрозділах дослідження.

TPMS структури описуються неявними функціями вигляду $f(x, y, z) = c$, де параметр c (константа поверхні) дозволяє точно регулювати відносну щільність і пористість структури, що у сукупності гарантує рівномірний розподіл навантаження по всій поверхні та її ідеальну гладкість [9].

З позицій біоміметики плавність кривизни *TPMS*-структур виступає важливим параметром. Результати морфологічного аналізу пористої кістки показують, що природна тканина не має гострих кутів або прямих відрізків; вона має вигляд складної мережі з листоподібних та пористих елементів із плавними переходами, що свідчить про високий рівень структурної подібності до архітектур *Gyroid* та *Diamond*. Ця геометрична подібність дозволяє каркасам на основі *TPMS* ефективно відтворювати механізми природного розподілу напруги та забезпечувати безперервність каналів для процесу васкуляризації новоутворених тканин [10].

Кількісний аналіз морфологічних параметрів

Важливим параметром для порівняння вищевказаних топологій є відношення «поверхня/об'єм» (S/V). Це відношення визначає кількість простору, доступного для клітинної адгезії та подальшої секреції позаклітинного матриксу. Завдяки своїй оболонковій природі, *TPMS* структури зазвичай мають значно вищі значення S/V порівняно з балковими ґратками з такою самою пористістю. Більша площа поверхні сприяє інтенсивному заселенню скаффолда остеобластами на початкових етапах остеointegraції, що безпосередньо впливає на швидкість остеогенезу [11].

Виготовити такі структури також простіше. При використанні технологій *Selective Laser Melting (SLM)* або *Direct Metal Laser Sintering (DMLS)* відсутність гострих кутів в архітектурі *TPMS* нівелює явища термоіндукованого напруження під час кристалізації матеріалу.

Крім того, самопідтримувальна геометрія *TPMS* дозволяє уникнути використання внутрішніх підтримок при кутах нахилу, що перевищують критичні значення, що є неможливим для багатьох решітчастих структур. Це дозволяє отримати вищу точність відтворення геометрії та кращу якість внутрішньої поверхні каналів [12-14].

Аналіз наведених даних показує, що для досягнення цільової пористості приблизно 70% (що є ідеальним для губчастої кістки) структури на основі *TPMS* потребують значно більшої товщини стінок (1100–1250 мікрометрів), ніж балкові мережі. Це зумовлює зростання матеріаломісткості окремих сегментів *TPMS*-структур, що позитивно впливає на загальну стійкість структури до локальних дефектів друку. Крім того, слід також враховувати хімічний склад використовуваних матеріалів, оскільки він впливає на точність відтворення геометричних параметрів [8, 13].

Механічна адаптивність та деформаційна поведінка

Механічні характеристики пористих структур (див. табл. 1) зумовлені не стільки

властивостями базового матеріалу, скільки їхньою специфічною архітектонікою та просторовою організацією елементів. У біомедичних застосуваннях основними параметрами є ефективний модуль Юнга (E) та межа міцності на розтяг (σ). Головною метою проектування є уникнення "екранування напружень" [4].

При однаковій пористості різні топології демонструють значні відмінності у механічних властивостях. Для стрижневих архітектур типу *BCC* притаманний режим деформації, де основним механізмом виступає згин елементів.. Згідно з моделями Гібсона–Ешбі, для таких структур модуль пружності та міцність зменшуються за степеневим законом із вищим показником ступені, що робить їх менш ефективними при високих рівнях пористості.

Натомість більшість *TPMS*-архітектур, зокрема *Diamond* та *Gyroid*, демонструють поведінку, що характеризується переважно розтягом/стисканням або гібридним характером деформації, що забезпечує значно вищу жорсткість та міцність при тій самій масі [4, 13, 15, 16].

Таблиця 1. Коефіцієнти Гібсона-Ешбі, отримані на основі експериментальних результатів дослідження [4]

Топологія решітки	Відносна щільність (ρ)		E , ($\times 10^{-3}$)	Коеф. жорсткості, C_1	σ , ($\times 10^{-3}$)	Коеф. міцності, C_5
	Теоретична	Виміряна				
<i>FCC</i>	0,25	0,282	36,3	0,4563	194,7	1,3006
<i>BCC</i>		0,256	36,6	0,5589	151,1	1,1674
<i>Primitive</i>		0,326	44,9	0,1376	319,1	0,9790
<i>Diamond</i>		0,340	56,8	0,1669	419,1	1,2323
<i>Gyroid</i>		0,385	53,0	0,1377	390,4	1,0145

Розподіл напруги за Фон Мізесом у балкових структурах вказує на критичні зони — відомі як «критичні точки» — у місцях з'єднання балок. Така концентрація напружень призводить до передчасних руйнувань під статичним навантаженням і скорочує термін служби від втоми. У конструкціях *TPMS*, завдяки безперервній

зміні кривизни поверхні та відсутності різких переходів, напруження розподіляються рівномірно по поверхні (див. рис. 3). Це не тільки підвищує загальну міцність, але й дозволяє краще передбачити поведінку імплантату під дією складних фізіологічних навантажень [13].

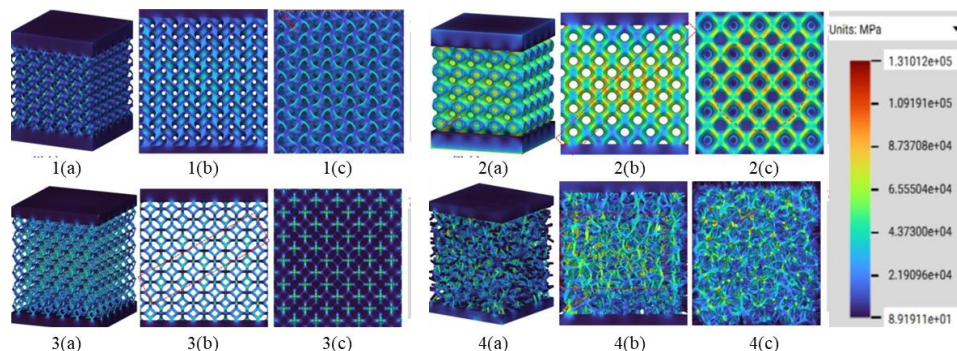


Рисунок 3 – Візуалізація напружено-деформованого стану скаффолдів із різною топологією ґратчастих структур. Представлені дані ілюструють розподіл напружень за фон Мізесом, де тривимірна реконструкція (a) відображає загальну механічну стійкість конструкції до зовнішніх впливів. Аналіз карт напружень у поздовжньому (b) та поперечному (c) перерізах дозволяє ідентифікувати шляхи передачі механічних зусиль, зони їх критичної концентрації, а також оцінити ефективність перерозподілу навантаження всередині математично згенерованих моделей [14]

Дослідження, наведені в роботі [4] показують, що топологія *Diamond* часто демонструє найвищі значення міцності та жорсткості серед структур *TPMS* (структурна конфігурація *Diamond* демонструє більш ніж двократну перевагу за показниками міцності порівняно з *BCC* [17]), що визначає її як оптимальне рішення для заміщення сегментів скелета, які піддаються інтенсивним механічним навантаженням, тоді як топологія *Gyroid* забезпечує виняткову здатність до поглинання енергії ($180,2 \text{ МДж/м}^3$ порівняно з $84,2 \text{ МДж/м}^3$ у *BCC*), що дозволяє ефективно нівелювати динамічні навантаження та забезпечувати цілісність прилеглих кісткових структур.

Важливо зазначити, що процес адитивного виробництва зумовлює певну девіацію фактичних параметрів скаффолда від його теоретично заданої геометричної моделі (див. рис. 4). Дослідження за допомогою комп'ютерної мікротомографії ($\mu\text{-CT}$) показали, що реальні структури часто мають нижчу пористість і більшу товщину стінок через налипання нерозплавленого порошку. Дане явище спричиняє підвищення фактичної жорсткості конструкції відносно її теоретичної моделі. Зокрема, скаффолди з номінальною пористістю 70–75 % експериментально демонстрували зниження цього показника до діапазону 59–70 %, що супроводжувалося збільшенням відношення S/V з $25\text{--}35 \text{ см}^{-1}$ до $33\text{--}42 \text{ см}^{-1}$ [17]. Такі відхилення слід враховувати на етапі

проектування, щоб забезпечити точне дотримання біомеханічних вимог.

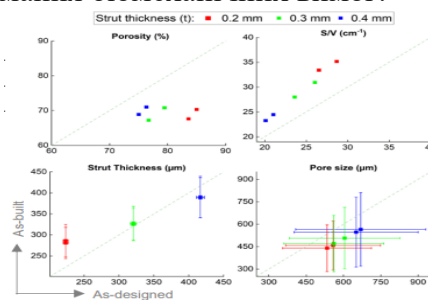


Рисунок 4 – Оцінка точності відтворення морфологічних параметрів (пористості, S/V , товщини балок та розміру пор) відносно проєктних значень [18]

Гідродинамічна проникність та пристінкові напруження зсуву

Успіх остеointegraції залежить не тільки від механічної стабільності, а й від ефективності транспорту речовин усередині пористої структури. Конструкція скаффолда покликана відтворювати судинну архітектуру кісткової тканини, що є необхідною умовою для дифузії газів, транспорту нутрієнтів та підтримки метаболічного гомеостазу. Гідродинамічна проникність (k) — це фундаментальна властивість, що описує здатність пористого середовища пропускати потоки рідини під дією градієнта тиску [7]

TPMS структури мають значну перевагу в цьому аспекті завдяки своїм взаємопов'язаним і повністю відкритим каналам. На відміну від балкових ґраток, де потік рідини постійно направляє до

вузлів, створюючи турбулентні вири та зони застою, гладка топологія стінок *TPMS*-каналів сприяє ламінаризації потоку середовища, що суттєво знижує гідродинамічний опір системи. Це особливо важливо для стимулювання проростання капілярів у глибину імплантату.

З механіко-біологічної точки зору, потік рідини крізь скафолд створює дотичні напруження зсуву на стінках (*Wall Shear Stress, WSS*). Це напруження сприймається клітинами за допомогою механорецепторів, розташованих на їхній цитоплазматичній мембрані (зокрема інтегринів, механочутливих іонних каналів та первинних війок), що запускає складний

ланцюжок біохімічних реакцій — механотрансдукцію. Дослідження [19] підтверджує, що оптимальні рівні *WSS* стимулюють диференціацію стовбурових клітин в остеобласти. Однак надмірно високі значення *WSS* можуть пошкодити клітинну мембрану або ускладнити початкову клітинну адгезію.

Архітектури *TPMS* забезпечують більш рівномірний розподіл *WSS* порівняно з їх балковими аналогами (див. рис. 5). У балкових структурах найвищі значення *WSS* спостерігаються на кінцях балки, тоді як у центрі пор утворюються області з нульовою швидкістю потоку.

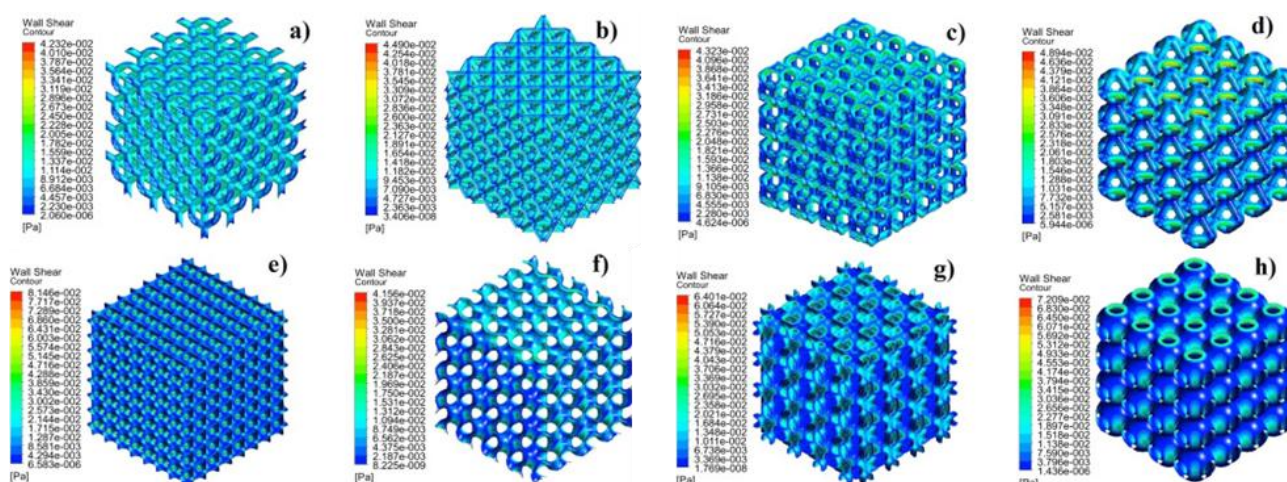


Рисунок 5 – Карти розподілу пристінкових напружень зсуву (*WSS*) у структурах скафолдів з різною топологією елементарних комірок [19]

У загальному плані комплексний аналіз морфології, біомеханіки та гідродинаміки підтверджує перевагу топологій *TPMS* над традиційними балковими структурами. Здатність *TPMS* забезпечувати рівномірний розподіл напруги, велику питому поверхню та контрольоване гідродинамічне середовище робить їх золотим стандартом у розробці інтелектуальних біоміметичних імплантатів.

Майбутні дослідження багатофункціональних градієнтів та застосування біорозкладних композитів мають значний науково-практичний потенціал для максимально точного

відтворення властивостей кісткової тканини в штучних структурах.

IV. МЕТОДОЛОГІЯ ЦИФРОВОГО ПРОЄКТУВАННЯ

Зміна парадигми моделювання від геометрії *B-rep* до *Implicit* структур

Сучасний стан адитивного виробництва в біомедичній інженерії вимагає переходу від інтуїтивного моделювання до суворої алгоритмізації процесів проєктування. Створення біоміметичних скафолдів, здатних замінити пошкоджену кісткову тканину, є міждисциплінарним завданням, що поєднує обчислювальну геометрію, механобіологію та матеріалознавство.

Історично склалося, що системи автоматизованого проєктування базувалися на методі представлення контурів (*Boundary representation, B-rep*). Цей підхід ґрунтується на описі геометрії за допомогою її контурів: вершин, ребер і поверхонь. Хоча цей метод є ідеальним для опису деталей з чітко визначеними геометричними формами, такими як вали, шестерні або деталі корпусів, він має серйозні обмеження при моделюванні структур з градієнтною пористістю та складною мікроструктурою, де кількість окремих елементів перевищує десятки тисяч [20].

Головним обмеженням *B-rep* при роботі з пористими структурами є обчислювальна складність булевих операцій. Спроба інтеграції розгалуженої решітчастої структури, що налічує 100 000 одиничних балок, у геометрію кістки зі складною анатомічною конфігурацією часто призводить до збою геометричного ядра системи. Це явище відоме як «числова крихкість», коли мікроскопічні похибки в

обчисленні перетинів поверхонь створюють негерметичні ребра, що робить модель непридатною для аналізу методом скінченних елементів (*Finite Element Analysis, FEA*) або 3D-друку. Крім того, системам *B-rep* бракує внутрішніх механізмів для представлення просторово-змінної інформації про матеріал, що є обов'язковою умовою для проєктування функціонально-градієнтних матеріалів [21].

Методом подолання цього обмеження стало впровадження неявного моделювання. У цій парадигмі геометрія визначається не межами, а математичною функцією поля $f(x, y, z) = c$. Найпоширеніший підхід полягає у використанні знакових функцій відстані (*Signed Distance Functions, SDF*), де значення функції в будь-якій точці простору представляє відстань до поверхні об'єкта, а її знак вказує, чи знаходиться ця точка всередині об'єму. Процес поетапної побудови такої моделі на основі геометричних примітивів наочно продемонстровано на рис. 6.

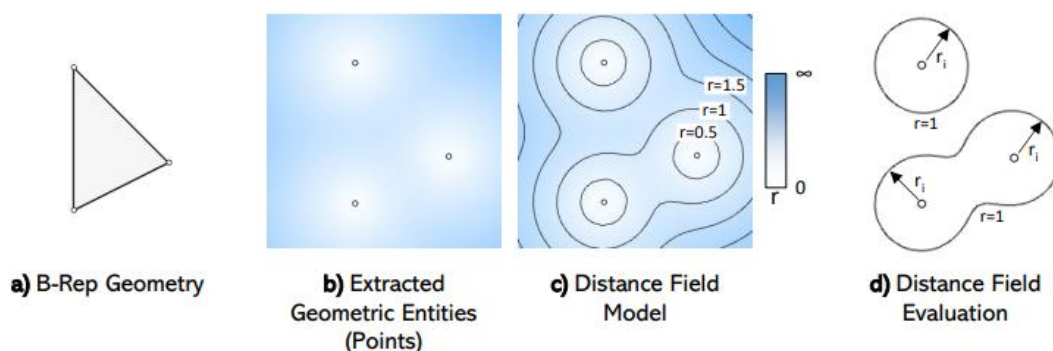


Рисунок 6 – Поетапна візуалізація методу побудови об'ємної моделі на основі базових геометричних примітивів а) *B-Rep* геометрія; б) виділення точок; в) модель поля відстаней; г) оцінювання поля відстаней [22]

Цей підхід дозволяє створювати складні структури, такі як *TPMS*, використовуючи прості тригонометричні рівняння.

У неявних системах складність моделі більше не залежить від кількості елементів, що дозволяє інженерам працювати з

мільярдами полігонів без значного навантаження на оперативну пам'ять [20, 21].

Нижче представлено порівняльну характеристику ключових програмних рішень, призначених для моделювання та проєктування спеціалізованих імплантаційних конструкцій (див. табл. 2).

Таблиця 2. Порівняльний аналіз технічних можливостей сучасного ПЗ для проєктування складних імплантаційних конструкцій [20, 22, 24]

Характеристика	<i>nTopology (nTop)</i>	<i>Rhino + Grasshopper</i>	<i>Ansys Discovery</i>
Геометричне ядро	<i>Implicit (Field-driven design)</i>	<i>NURBS (B-rep) + Sub-D</i>	<i>Parasolid + Implicit</i>
Метод моделювання	Процедурне моделювання на основі полів	Параметричне вузлове моделювання	Пряме моделювання та <i>FEA</i> -керований дизайн
Обробка <i>TPMS</i>	Вбудована підтримка, миттєва генерація	Через сторонні плагіни (<i>Dendro, Intralattice</i>)	Інтегрована через <i>Topological Optimization</i>
Обчислювальна стабільність	Висока; стабільна при роботі з $>10^6$ осередків	Обмежена; часті збої при великих навантаженнях на <i>RAM</i>	Висока; підтримка <i>GPU</i> -прискорення
Специфічні інструменти	Інтеграція з <i>Autodesk Fusion 360</i>	Розширення для продукт-платформ <i>Grasshopper</i>	Автоматичне детектування <i>sweep</i> -геометрій
<i>FEA</i> -інтеграція	Вбудовані статичні, теплові та модальні модулі	Потрібна експортация або плагіни (<i>Karamba3D</i>)	Пряма безшовна інтеграція з екосистемою <i>Ansys</i>
Підготовка до друку	Прямий експорт у <i>3MF</i> та імпліцитний слайсинг	Експорт <i>STL/3MF</i> з ручним контролем сітки	Експорт компенсації спотворень у нативному <i>CAD</i>
Тип архітектури	<i>Field-driven</i> (градієнти будь-якої складності)	Алгоритмічна (вимагає написання скриптів)	<i>Simulation-driven</i> (на основі навантажень)

Аналіз технічних характеристик показує, що *nTopology* є найсучаснішим рішенням для неявного моделювання, оскільки воно повністю усуває етап логічних операцій, замінивши його на змішування полів. Тим часом *Ansys Discovery* робить значний крок уперед, впроваджуючи *GPU*-прискорене мешування та автоматичне виявлення геометрій, що підлягають витягуванню, що скорочує час підготовки моделі до симуляції в 10–100 разів. *Rhino* з *Grasshopper* залишається неперевершеним інструментом для швидкого прототипування алгоритмів, але його обмеження в управлінні пам'яттю часто стають перешкодою при фіналізації виготовлення моделей імплантатів [24].

Повний цикл інтегрованого цифрового проєктування

Процес проєктування скаффолда не обмежується лише створенням пористої структури, а являє собою комплексну цифрову стратегію, яка починається від аналізу вихідних клінічних даних до безпосереднього виготовлення виробу (див. рис. 7). Успіх остеоінтеграції залежить від здатності цифрового потоку даних зберегти

характеристики природної тканини пацієнта. Процес проєктування можна представити у вигляді наступного ланцюга з етапів:

1. Відправною точкою є дані комп'ютерної томографії (КТ) або мікро-КТ. Важливою інновацією стало безпосереднє використання мапування одиниць Хаунсфілда безпосередньо на параметри еластичності решітки. Кожній точці об'єму присвоюється значення щільності, що дозволяє алгоритму автоматично присвоювати меншу пористість у зонах з більшим напруженням.

2. Після виділення дефекту застосовується техніка симетричного дзеркального відображення для реконструкції анатомічної форми на основі здорової кістки пацієнта. У результаті отримується замкнений об'єм, який виконує роль оболонки для *TPMS* структури [24].

3. Обирається тип комірки (наприклад, *Gyroid, Diamond* або *Schwarz P*). Параметри функції налаштовуються для створення градієнта товщини стінки. У 2025 році *API Python* активно використовуються для автоматизації цього процесу, що дозволяє

інтегрувати складні математичні переходи між різними типами комірок [21].

4. Створена модель піддається віртуальним випробуванням на стиск та згин. Використання *Ansys* дозволяє проводити симуляцію безпосередньо на імпліцитній

моделі, уникаючи проміжних *STL*-файлів, що підвищує точність результатів.

5. Кінцева модель перетворюється на полігональну сітку або передається як імпліцитне поле у форматі *3MF*.

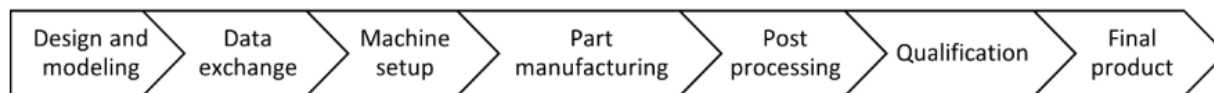


Рисунок 7 – Структура повного циклу адитивного виробництва: від проектування до отримання кінцевого продукту [22]

Оптимізація *mesh*-параметрів та точність відтворення *TPMS*

При переході від математичної моделі до фізичного об’єкта етап створення сітки має вирішальне значення. Оскільки система *TPMS* складається з криволінійних поверхонь, її апроксимація за допомогою

плоских трикутників у форматі *STL* неминуче призводить до виникнення похибок (див. табл. 3). Дослідження [21, 22] показують, що при недостатній роздільній здатності сітки ефективна площа поверхні скаффолда може зменшитися на 10–15%, що негативно впливає на адгезію клітин.

Таблиця 3. Вплив параметрів експорту на точність відтворення *TPMS*-геометрії [22, 25]

Параметр	Рекомендоване значення	Вплив на результат та точність
Розмір елемента	0.4–0.6 мм	При 0.6 мм відхилення навантаження < 5%. Зменшення до 0.4 мм забезпечує кращу конвергенцію результатів <i>FEA</i> .
Максимальна відстань від ребра до поверхні	< 0.01 мм	Визначає гладкість криволінійних переходів. Вищі значення призводять до візуальної "ступінчастості" поверхні.
Мінімальна початкова кількість чотирикутників	16	Забезпечує стабільність сітки на ділянках з низькою кривизною, запобігаючи виникненню "вироджених" трикутників.
Щільність	0.0–1.0 (Детальний контроль)	Використання детального контролю дозволяє уникнути геометричних помилок та розривів у тонких стінках <i>TPMS</i> -структур.
Формат файлу	<i>3MF</i>	На відміну від <i>STL</i> , зберігає інформацію про топологію та дозволяє передавати складні градієнтні структури без створення надмірно великих файлів.

Слід зазначити, що у 2025 році формат *STL* було визнано застарілим для застосування у складній біомедичній інженерії. Перехід на формат *3MF* не тільки зменшує розмір файлів, але й запобігає помилкам інтерпретації в інтерфейсі принтера, оскільки *3MF* передає інформацію про об’єм об’єкта як єдине ціле, а не як сукупність трикутників. Завдяки новим можливостям *Ansys 2025 R2*, параметри компенсації спотворень тепер можуть бути експортовані в *CAD*-середовищі, що

дозволяє враховувати виробничі похибки безпосередньо в імпліцитних моделях [23].

Алгоритмізація багатокритеріального вибору внутрішньої топології

Вибір архітектури скаффолда є багатокритеріальним завданням, яке вимагає балансу між пористістю, механічною жорсткістю, проникністю та простотою виготовлення. Ці вимоги значно різняться залежно від анатомічного розташування.

Наприклад, опорна структура для стегнової кістки повинна витримувати високі циклічні навантаження, тоді як для

щелепи пріоритет надається васкуляризації та відповідності естетичним лініям (див. рис. 8).

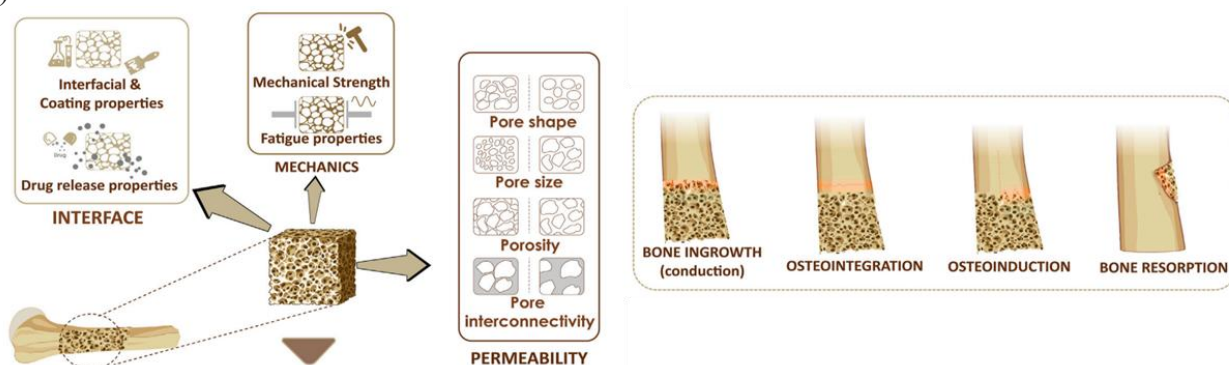


Рисунок 8 – Взаємозв’язок параметрів проектування кісткових скафолдів з процесами остеоінтеграції та регенерації тканин [24]

Модель вибору базується на механізмах руйнування та біомеханічній пропорційності:

1. *Diamond* структура має найбільшу міцність серед *TPMS* з однаковою пористістю, що робить її ідеальною для заміщення кортикальної кістки. Однак вона схильна до крихкого руйнування під кутом 45 градусів [24].

2. *Gyroid* структура характеризується механізмом прогресивного руйнування та високим рівнем поглинання енергії. Ця

структура, завдяки відсутності застійних зон у каналах, забезпечує кращу дифузію поживних речовин і рекомендується для використання з губчастою кісткою.

3. *Schwarz Primitive* структура має найбільші отвори при заданій пористості, що сприяє швидкому вrostанню судин, однак її механічні властивості є анізотропними, що обмежує її застосування в несучих конструкціях [26].

Типи даних елементарних комірок наведено нижче, на рис. 9.

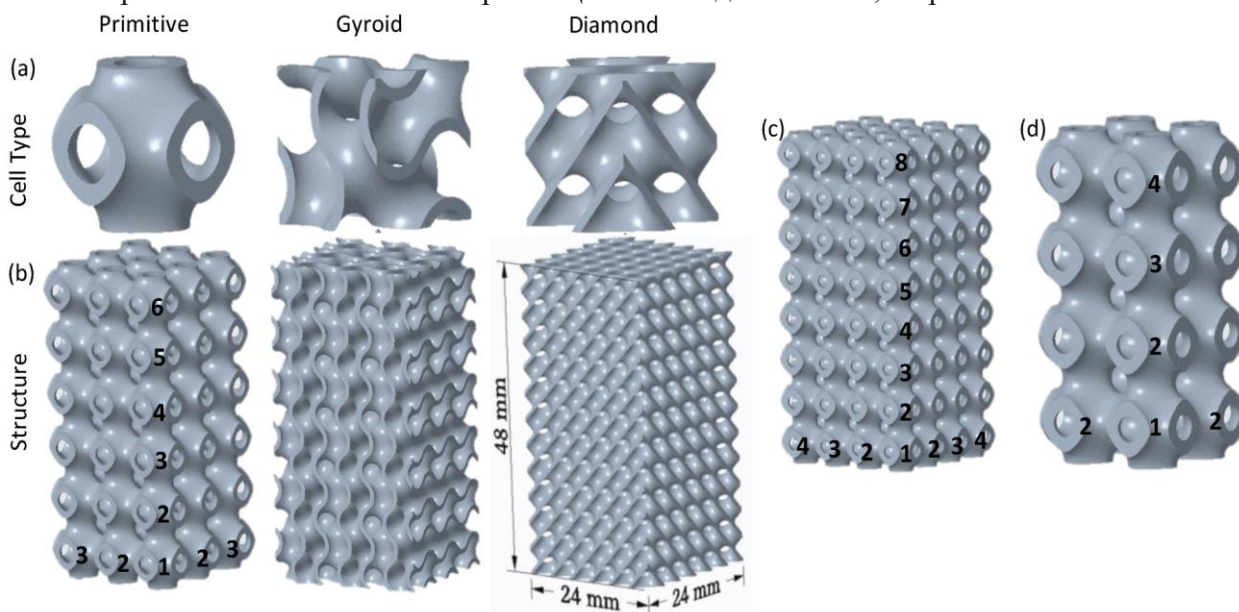


Рисунок 9 – Типи елементарних комірок та відповідні їм макроструктури *TPMS*-скафолдів: (a) типи елементарних комірок, (b) ґратчасті структури та їхні розміри, (c) структура *Primitive* з розміром комірки 6 мм ($4 \times 4 \times 8$ комірок) та (g) структура *Primitive* з розміром комірки 12 мм ($2 \times 2 \times 4$ комірки). Числа на моделях позначають кількість елементарних комірок у відповідній конструкції вздовж осей *x*, *y* та *z* [26]

Клінічні дослідження [23-27], проведені у період з 2020 по 2026 рік, дозволили визначити точні діапазони параметрів для успішної регенерації. Наприклад, було доведено, що розмір пор у 450 мікрметрів є оптимальним для остеогенезу в титанових

конструкціях; цей висновок був підтверджений 12-місячним клінічним спостереженням. У випадку титанового сплаву (Ti_6Al_4V) пористість 70% вважається найбільш сприятливою для проліферації остеобластів (див. табл. 4).

Таблиця 4. Рекомендовані параметри мікроархітектури скаффолду для різних анатомічних локалізацій [23-27]

Анатомічна локалізація	Рекомендована пористість (P, %)	Оптимальний розмір пор (мкм)	Матеріал та особливості
Діафіз стегна (<i>Femur</i>)	60–75%	450–600 мкм	Тантал/Титан. Висока жорсткість, <i>Diamond</i> решітка.
Тіло нижньої щелепи (<i>Mandible</i>)	70–85%	600 мкм	Титан. Пріоритет — васкуляризація та остеоінтеграція.
Альвеолярна кістка щелепи	70–90%	700–1200 мкм	Біокераміка/Полімери. Максимальний простір для нарощування кістки.
Хребці (<i>Vertebrae</i>)	75–90%	300–500 мкм	Тантал. <i>Gyroid</i> решітка для імітації губчастої кістки.
Черепна коробка (<i>Calvaria</i>)	65–80%	100–300 мкм	Колагенові пептиди/Полімери. Менші пори для спрямованої регенерації.
Загальні рекомендації (<i>Bone Ingrowth</i>)	70–90%	300–500 мкм	Універсальний діапазон для стимулювання ангиогенезу.

Як уже було зазначено, запобігання ефекту «екранування напружень» є фундаментальною умовою тривалого функціонування імплантату. Значне перевищення модуля пружності протеза відносно показників кістки стає причиною прогресуючої атрофії прилеглих тканин. Саме з цієї причини використання *TPMS* з високою пористістю (>70%) дозволяє зменшити модуль Юнга титанових сплавів зі 110 ГПа до необхідних 0,5–20 ГПа, що відповідає діапазону модуля людської кістки. Водночас пористість є домінуючим фактором, що впливає на механічні властивості, тоді як геометрія пор відіграє другорядну роль у розподілі локальних напружень [28, 29].

Резюмуючи, можна прийти до висновку, що методологія цифрового проектування дозволяє інженерам перейти від імітації біологічних форм до функціонального синтезу структур, де кожен архітектурний параметр математично обґрунтований клінічними вимогами. Використання неявного моделювання в поєднанні з *GPU*-прискореним аналізом стає стандартом у

галузі, забезпечуючи високу швидкість ітерації та надійність кінцевих медичних пристроїв.

V. ВИСНОВКИ

Результати цього дослідження дозволили систематизувати та всебічно проаналізувати наукові та методологічні основи вибору та проектування біоміметичних гратчастих структур, призначених для заміщення кісткової тканини.

Було проаналізовано фундаментальну проблему біомеханічної несумісності між традиційними моноблоковими імплантатами та кісткою, що призводить до явища «екранування напружень» та подальшої резорбції кісткової тканини. Було продемонстровано, що використання пористої архітектури на основі *TPMS* у поєднанні з біосумісними матеріалами дозволяє ефективно регулювати модуль пружності імплантату відповідно до показників кортикальної та губчастої кісток.

Порівняльний морфологічний аналіз виявив значні переваги структур *TPMS* (*Gyroid*, *Diamond*, *Primitive*) порівняно з

традиційними балковими конструкціями. Було встановлено, що, на відміну від балкових конструкцій, де вузлові з'єднання виступають точками концентрації напружень та зонами порушення потоку рідини, архітектура *TPMS* забезпечує безперервну кривизну поверхні, рівномірний розподіл механічних сил та ламінарні умови потоку середовищ. Завдяки високому співвідношенню площі поверхні до об'єму такі структури створюють сприятливе середовище для клітинної адгезії, інтенсивної проліферації остеобластів та васкуляризації новоутворених тканин.

Оцінено стан сучасного інструментарію цифрового моделювання, де обґрунтовано необхідність переходу від методу представлення контурів до неявного моделювання на основі знакових функцій відстані. Аналіз програмних комплексів *nTopology*, *Ansys Discovery* та *Rhino+Grasshopper* підтвердив, що неявний підхід усуває проблему цифрового навантаження, що спричинене використанням булевих операцій, і дозволяє ефективно працювати з надскладними градієнтними структурами. Також визначено доцільність використання формату *3MF* для збереження топологічної цілісності моделей та запобігання помилкам при підготовці до адитивного виробництва.

Сформована методологія інтегрованого цифрового робочого процесу дозволяє перейти від простої імітації біологічних форм до функціонального синтезу структур, що відкриває нові можливості для створення високоефективних індивідуалізованих імплантатів.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі автори, які мають відношення до рукопису, дали згоду на публікацію цієї наукової праці.

ORCID ID та внесок авторів.

0009-0006-9841-7526 (A,B,C) David

Lipartia

0000-0001-5816-134X (D, E) Larysa
Kalashnikova

A – Концепція роботи та дизайн дослідження; B – Аналіз даних; C – Написання статті; D – Критичний огляд; E – Остаточне схвалення статті

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Stress shielding and bone resorption of press-fit polyether-ether-ketone (PEEK) hip prosthesis: a sawbone model study / S. A. Naghavi et al. *Polymers*. 2022. Vol. 14, no. 21. P. 4600. URL: <https://doi.org/10.3390/polym14214600>
2. 3D printed biomimetic metamaterials with graded porosity and tapering topology for improved cell seeding and bone regeneration / L. Zhang et al. *Bioactive materials*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.07.009>
3. Performance of 3D printed porous polyetheretherketone composite scaffolds combined with nano-hydroxyapatite/carbon fiber in bone tissue engineering: a biological evaluation / L. Mi et al. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2024. Vol. 12. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1343294>
4. Understanding the relationship between pore structure and properties of triply periodic minimal surface bone scaffolds / Y. Sun et al. *Journal of materials science: materials in medicine*. 2025. Vol. 36, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1007/s10856-024-06856-1>
5. Sokollu B., Gulcan O., Konukseven E. I. Mechanical properties comparison of strut-based and triply periodic minimal surface lattice structures produced by electron beam melting. *Additive manufacturing*. 2022. P. 103199. URL: <https://doi.org/10.1016/j.addma.2022.103199>
6. Saadi O. W., Cantwell W., Khan K. A. Harnessing nature's design: enhancing buckling strength in lattice structures inspired by *Lychniscosida* sponge. *Virtual and physical prototyping*. 2025. Vol. 20, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1080/17452759.2025.2551081>
7. Design and performance study of biomimetic bone scaffolds based on the fusion of triply periodic minimal surfaces / Y. Sun et al. *BMC musculoskeletal disorders*. 2025. URL: <https://doi.org/10.1186/s12891-025-09360-x>
8. *Tpms*-based scaffolds for bone tissue engineering: a mechanical, in vitro and in vivo study / E. Maevskaia et al. *Tissue engineering part A*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2023.0033>
9. Abou-Ali A. M., Lee W., Abu Al-Rub R. K. On the effect of lattice topology on mechanical properties of SLS additively manufactured sheet-, ligament-, and strut-based polymeric metamaterials. *Polymers*. 2022. Vol. 14, no. 21. P. 4583. URL: <https://doi.org/10.3390/polym14214583>
10. Double-Level energy absorption of 3D printed TPMS cellular structures via wall thickness gradient design / M. Zhong et al. *Materials*. 2021. Vol. 14, no. 21. P. 6262. URL: <https://doi.org/10.3390/ma14216262>

11. Recent developments in novel TPMS lattice materials: design optimization, performance control, and applications in biomimetic scaffolds / S. Z. Ahmad et al. *Materials*. 2025. Vol. 18, no. 22. P. 5209. URL: <https://doi.org/10.3390/ma18225209>
12. Pugliese R., Graziosi S. Biomimetic scaffolds using triply periodic minimal surface-based porous structures for biomedical applications. *SLAS technology*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.slast.2023.04.004>
13. Mechanical performance, fatigue behaviour, and biointegration of additively manufactured architected lattices / R. Gandhi et al. *Virtual and physical prototyping*. 2025. Vol. 20, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1080/17452759.2025.2530733>
14. Mechanical and fatigue performance of multidirectional functionally graded Ti₆Al₄V scaffolds produced via laser powder bed fusion for orthopedic implants / R. Gandhi et al. *Materials & design*. 2025. P. 113725. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2025.113725>
15. Design and analysis of biomedical scaffolds using tpms-based porous structures inspired from additive manufacturing / R. Verma et al. *Coatings*. 2022. Vol. 12, no. 6. P. 839. URL: <https://doi.org/10.3390/coatings12060839>
16. Design of novel triply periodic minimal surface (TPMS) bone scaffold with multi-functional pores: lower stress shielding and higher mass transport capacity / J. Jiang et al. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2024. Vol. 12. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1401899>
17. Simulation and physical validation of metal triply periodic minimal surfaces-based scaffolds for bioengineering applications / M. Khalil et al. *Engineering modelling, analysis and simulation*. 2024. Vol. 2, no. 1. URL: <https://doi.org/10.59972/fn8161af>
18. Design and analysis of mechanical and permeability properties of stochastic scaffolds for biomedical applications. *Transactions on additive manufacturing meets medicine trans*. 2025. Vol. 7, no. 1. P. 10. URL: <https://doi.org/10.18416/AMMM.2025.25062086>
19. Permeability and fluid flow-induced wall shear stress in bone scaffolds with TPMS and lattice architectures: A CFD analysis / D. Ali et al. *European journal of mechanics - b/fluids*. 2020. Vol. 79. P. 376–385. URL: <https://doi.org/10.1016/j.euromechflu.2019.09.015>
20. Enhancing 3d-cnn-based geometric feature recognition for adaptive additive manufacturing: A SDF data approach / A. Hilbig et al. *Journal of computational design and engineering*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1093/jcde/qwad027>
21. Wade C., Beck D., MacCurdy R. *Implicit modeling for 3d-printed multi-material computational object design via python. SCF '25: ACM symposium on computational fabrication*, Cambridge MA USA. New York, NY, USA, 2025. P. 1–16. URL: <https://doi.org/10.1145/3745778.3766659>
22. Bio-inspired volumetric design methods for additive manufacturing. Padua Research Archive. URL: https://www.research.unipd.it/retrieve/b2cddb41-6168-4522-909b-359d3729be41/Tesi_Grigolato.pdf?cf_chl_tk=.mqqSI9uiPmM1En4sBWvQey5OYtxF.UqBxEwMWu6M1U-1776700834-1.0.1.1-ILT6rJSLB7Xm3HXQhgkKJWspms_USNLRvZBUp3ukWjA
23. Geyer S., Hölzl C. Comparison of CAD software for designing cellular structures for additive manufacturing. *Applied sciences*. 2024. Vol. 14, no. 8. P. 3306. URL: <https://doi.org/10.3390/app14083306>
24. Additively manufactured porous scaffolds by design for treatment of bone defects / S. Toosi et al. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2024. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1252636>
25. 3D-Printed gradient TPMS sandwich structures: a study on bending performance / S. Yao et al. *Applied sciences*. 2026. Vol. 16, no. 4. P. 2129. URL: <https://doi.org/10.3390/app16042129>
26. Compression performance and failure analysis of 3d-printed carbon fiber/pla composite TPMS lattice structures / M. Saleh et al. *Polymers*. 2022. Vol. 14, no. 21. P. 4595. URL: <https://doi.org/10.3390/polym14214595>
27. Precision pore structure optimization of additive manufacturing porous tantalum scaffolds for bone regeneration: a proof-of-concept study / J. Jin et al. *Biomaterials*. 2024. P. 122756. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122756>
28. Effect of pore size on the physicochemical properties and osteogenesis of Ti₆Al₄V porous scaffolds with bionic structure / C. Wang et al. *ACS omega*. 2020. Vol. 5, no. 44. P. 28684–28692. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03824>
29. Influence of porosity on osteogenesis, bone growth and osteointegration in trabecular tantalum scaffolds fabricated by additive manufacturing / J. Jiao et al. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2023. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1117954>

REFERENCES

1. S. A. Naghavi et al., “Stress shielding and bone resorption of press-fit polyether-ether-ketone (PEEK) hip prosthesis: A sawbone model study,” *Polymers*, vol. 14, no. 21, p. 4600, Oct. 2022. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/polym14214600>
2. L. Zhang et al., “3D printed biomimetic metamaterials with graded porosity and tapering topology for improved cell seeding and bone regeneration,” *Bioact. Mater.*, Jul. 2022. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.07.009>
3. L. Mi et al., “Performance of 3D printed porous polyetheretherketone composite scaffolds combined with nano-hydroxyapatite/carbon fiber in bone tissue engineering: A biological evaluation,” *Frontiers Bioeng. Biotechnol.*, vol. 12, Jan. 2024. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1343294>
4. Y. Sun et al., “Understanding the relationship between pore structure and properties of triply periodic minimal surface bone scaffolds,” *J. Mater. Sci.: Mater. Medicine*, vol. 36, no. 1,

- Jan. 2025. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s10856-024-06856-1>
5. B. Sokollu, O. Gulcan, and E. I. Konukseven, "Mechanical properties comparison of strut-based and triply periodic minimal surface lattice structures produced by electron beam melting," *Additive Manuf.*, p. 103199, Oct. 2022. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.addma.2022.103199>
6. O. W. Saadi, W. Cantwell, and K. A. Khan, "Harnessing nature's design: Enhancing buckling strength in lattice structures inspired by *Lychniscosida* sponge," *Virtual Phys. Prototyp.*, vol. 20, no. 1, Aug. 2025. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1080/17452759.2025.2551081>
7. Y. Sun, Y. Wang, C. Ji, Y. Li, and J. Ma, "Design and performance study of biomimetic bone scaffolds based on the fusion of triply periodic minimal surfaces," *BMC Musculoskelet. Disord.*, Dec. 2025. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1186/s12891-025-09360-x>
8. E. Maevskaia, J. Guerrero, C. Ghayor, I. Bhattacharya, and F. E. Weber, "Tpms-based scaffolds for bone tissue engineering: A mechanical, in vitro and in vivo study," *Tissue Eng. Part A*, May 2023. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2023.0033>
- a. M. Abou-Ali, D.-W. Lee, and R. K. Abu Al-Rub, "On the effect of lattice topology on mechanical properties of SLS additively manufactured sheet-, ligament-, and strut-based polymeric metamaterials," *Polymers*, vol. 14, no. 21, p. 4583, Oct. 2022. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/polym14214583>
9. M. Zhong, W. Zhou, H. Xi, Y. Liang, and Z. Wu, "Double-Level energy absorption of 3D printed TPMS cellular structures via wall thickness gradient design," *Materials*, vol. 14, no. 21, p. 6262, Oct. 2021. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/ma14216262>
10. S. Z. Ahmad, M. H. Masood, M. U. Khattab, S. S. Ahmad, S. A. A. Zaidi, and S. Z. Khan, "Recent developments in novel TPMS lattice materials: Design optimization, performance control, and applications in biomimetic scaffolds," *Materials*, vol. 18, no. 22, p. 5209, Nov. 2025. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/ma18225209>
11. R. Pugliese and S. Graziosi, "Biomimetic scaffolds using triply periodic minimal surface-based porous structures for biomedical applications," *SLAS Technol.*, Apr. 2023. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.slast.2023.04.004>
12. R. Gandhi, M. Salmi, B. Roy, L. Paglari, and F. Concli, "Mechanical performance, fatigue behaviour, and biointegration of additively manufactured architected lattices," *Virtual Phys. Prototyp.*, vol. 20, no. 1, Jul. 2025. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1080/17452759.2025.2530733>
13. R. Gandhi, M. Salmi, B. Roy, L. Pauli, L. Pagliari, and F. Concli, "Mechanical and fatigue performance of multidirectional functionally graded Ti6Al4V scaffolds produced via laser powder bed fusion for orthopedic implants," *Mater. & Des.*, p. 113725, Feb. 2025. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2025.113725>
14. R. Verma, J. Kumar, N. K. Singh, S. K. Rai, K. K. Saxena, and J. Xu, "Design and analysis of biomedical scaffolds using tpms-based porous structures inspired from additive manufacturing," *Coatings*, vol. 12, no. 6, p. 839, Jun. 2022. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/coatings12060839>
15. J. Jiang, Y. Huo, X. Peng, C. Wu, H. Zhu, and Y. Lyu, "Design of novel triply periodic minimal surface (TPMS) bone scaffold with multi-functional pores: Lower stress shielding and higher mass transport capacity," *Frontiers Bioeng. Biotechnol.*, vol. 12, Jun. 2024. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1401899>
16. M. Khalil, M. Burton, S. Hickinbotham, P. P. Conway, and C. Torres-Sanchez, "Simulation and physical validation of metal triply periodic minimal surfaces-based scaffolds for bioengineering applications," *Eng. Modelling, Anal. Simul.*, vol. 2, no. 1, 2024. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.59972/fn8161af>
17. "Design and analysis of mechanical and permeability properties of stochastic scaffolds for biomedical applications," *Trans. Additive Manuf. Meets Medicine Trans.*, vol. 7, no. 1, p. 10, 2025. [Online]. Available: <https://doi.org/10.18416/AMMM.2025.25062086>
18. D. Ali, M. Ozalp, S. B. G. Blanquer, and S. Onel, "Permeability and fluid flow-induced wall shear stress in bone scaffolds with TPMS and lattice architectures: A CFD analysis," *Eur. J. Mechanics - B/Fluids*, vol. 79, pp. 376–385, Jan. 2020. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.euromechflu.2019.09.015>
- a. Hilbig, L. Vogt, S. Holtzhausen, and K. Paetzold, "Enhancing 3d-cnn-based geometric feature recognition for adaptive additive manufacturing: A SDF data approach," *J. Comput. Des. Eng.*, Apr. 2023. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/jcde/qwad027>
- b. Wade, D. Beck, and R. MacCurdy, "Implicit modeling for 3d-printed multi-material computational object design via python," in *SCF '25: ACM Symp. Comput. Fabr.*, Cambridge MA USA. New York, NY, USA: ACM, 2025, pp. 1–16. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1145/3745778.3766659>
19. "Bio-inspired volumetric design methods for additive manufacturing." Padua Research Archive. [Online]. Available: https://www.research.unipd.it/retrieve/b2cddb41-6168-4522-909b-359d3729be41/Tesi_Grigolato.pdf?_cf_chl_tk=,mqgSI9uiPmM1En4sBWvQey5OYtxF.UqBxEwMWu6M1U-1776700834-1.0.1.1-ILT6rJSLB7Xm3HXQhgkKJWspms_USNLRvZBUp3ukWjA
20. S. Geyer and C. Hölzl, "Comparison of CAD software for designing cellular structures for additive manufacturing," *Appl. Sci.*, vol. 14, no. 8, p. 3306, Apr. 2024.

- Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/app14083306>
21. S. Toosi, M. J. Javid-Naderi, A. Tamayol, M. H. Ebrahimzadeh, S. Yaghoubian, and S. A. Mousavi Shaegh, "Additively manufactured porous scaffolds by design for treatment of bone defects," *Frontiers Bioeng. Biotechnol.*, vol. 11, Jan. 2024. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1252636>
22. S. Yao et al., "3D-Printed gradient TPMS sandwich structures: A study on bending performance," *Appl. Sci.*, vol. 16, no. 4, p. 2129, Feb. 2026. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/app16042129>
23. M. Saleh, S. Anwar, A. M. Al-Ahmari, and A. Alfaiy, "Compression performance and failure analysis of 3d-printed carbon fiber/pla composite TPMS lattice structures," *Polymers*, vol. 14, no. 21, p. 4595, Oct. 2022. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/polym14214595>
24. J. Jin et al., "Precision pore structure optimization of additive manufacturing porous tantalum scaffolds for bone regeneration : A proof-of-concept study," *Biomaterials*, p. 122756, Aug. 2024. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122756>
25. C. Wang et al., "Effect of pore size on the physicochemical properties and osteogenesis of Ti₆Al₄V porous scaffolds with bionic structure," *ACS*, vol. 5, no. 44, pp. 28684–28692, Oct. 2020. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03824>
26. J. Jiao et al., "Influence of porosity on osteogenesis, bone growth and osteointegration in trabecular tantalum scaffolds fabricated by additive manufacturing," *Frontiers Bioeng. Biotechnol.*, vol. 11, Jan. 2023. Accessed: Apr. 20, 2026. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1117954>

UDC 616.71-089.28:621.9.04

METHODOLOGICAL PRINCIPLES FOR THE SELECTION AND DIGITAL DESIGN OF BIOMIMETIC LATTICE STRUCTURES FOR 3D PRINTING OF BONE-REPLACEMENT SCAFFOLDS

David Lipartiia

d.lipartiia-fbmi26@lil.kpi.ua

Larysa Kalashnikova

doc_hom2000@yahoo.com

National Technical University of Ukraine

“Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, Ukraine

Abstract – This article is devoted to the systematisation and analysis of contemporary scientific and methodological approaches to the selection and digital design of biomimetic lattice structures intended for the manufacture of bone-replacement scaffolds using additive manufacturing techniques. The paper examines the pressing issue of biomechanical mismatch between monolithic implants and bone tissue, which leads to the phenomenon of ‘stress shielding’ and subsequent bone resorption. The authors justify the advantages of using porous architectures, which allow the elastic modulus of the structure to be adapted to the properties of cortical and trabecular bone. A thorough comparative analysis was conducted of the morphological features of traditional beam lattices (BCC, SC) and triplex periodic minimal surfaces (TPMS), such as Gyroid, Diamond and Schwarz-P. It was determined that TPMS structures have a significant advantage due to their continuous curvature, absence of stress concentrators, and high surface-to-volume ratio, which is critically important for cell adhesion, proliferation, and effective vascularisation of newly formed tissues.

Particular attention is paid to the methodology of digital design, analysing the transition from traditional boundary representation (B-rep) to implicit modelling. The technical capabilities of modern software (nTopology, Ansys Discovery, Rhino+Grasshopper) are highlighted, and the effectiveness of using signed distance functions (SDFs) to create highly complex biomimetic structures without placing a significant load on computational resources is emphasised.

The article also contains generalised recommendations regarding the microarchitectural parameters of scaffolds (porosity and pore size) for various anatomical locations, in particular for the femur, mandible and vertebrae. The research results confirm that the integration of implicit modelling methods with biomechanical and hydrodynamic analysis is a prerequisite for the creation of a new generation of functional implants capable of ensuring long-term osseointegration.

Keywords: additive manufacturing, biomimetics, lattice structures, TPMS, osseointegration, nTopology, Ansys Discover

УДК 602:57.086.83:004.94:658.562

DOI: 10.20535/2026.2(22).360037

КОМПЛЕКСНИЙ КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ 3D-БІОДРУКОВАНИХ КОНСТРУКЦІЙ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ ШКІРИ

Багаліка Анастасія Олександрівна
nastiabagalika@gmail.com

Луценко Тетяна Миколаївна
lutsenko.tetiana@lil.kpi.ua

кафедра трансляційної медичної біоінженерії
Національного технічного університету України
“Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського”
м.Київ, Україна

Анотація - Сучасне лікування хронічних ран та інших серйозних патофізіологічних станів шкіри стрімко переходить від традиційних методів лікування до використання передових терапевтичних лікарських засобів. Однією з таких інноваційних технологій є гідрогелева структура, навантажена мезенхімальними стовбуровими клітинами або продуктами їхньої життєдіяльності (секретомом та екстрацелюлярними везикулами). Гідрогелі завдяки своїй високій гідрофільності, контрольованій тривимірній пористій структурі та здатності імітувати архітектоніку нативного позаклітинного матриксу визнані ідеальними для створення мікрооточення, що підтримує метаболізм, життєздатність та проліферацію клітинних культур. Використання МСК у складі тривимірних матриць та/або трансдермальних патчів продемонструвало ефективність у лікуванні низки патологій, які раніше важко піддавалися терапії. До таких патологій належать хронічні діабетичні виразки, глибокі опікові рани, атопічний дерматит та інші. МСК функціонують не лише як будівельний матеріал для заміщення пошкоджених тканин, але й, що значно важливіше, як регулятори імунної відповіді завдяки своїм імуномодуючим властивостям. Проте, незважаючи на терапевтичний потенціал, перехід від успішних лабораторних розробок *in vitro* та *in vivo* до масштабного клінічного застосування потребує дотримання вимог GLP та GMP, що в свою чергу передбачає суворий контроль якості як готової продукції, так і окремих складових на кожному етапі життєвого циклу продукту. Метою даного огляду є вичерпний аналіз сучасних методів контролю якості гідрогелевих конструкцій з МСК, з урахуванням фізико-хімічних, біологічних особливостей системи, технологічних та нормативно-правових аспектів, що формують основу регенеративної медицини та тканинної інженерії.

Ключові слова: мезенхімальні стовбурові клітини, гідрогелеві матриці, контроль якості, регенеративна медицина.

І ВСТУП

Лікування глибоких пошкоджень шкіри, спричинених опіками, діабетичними виразками або травмами, залишається одним із складних завдань сучасної регенеративної медицини. Традиційні методи, такі як аутотрансплантація, мають суттєві обмеження, пов'язані з дефіцитом донорських тканин та ризиком утворення рубців. У цьому контексті 3D-біодрук виступає як революційна технологія, що дозволяє створювати персоналізовані шкірні патчі. Особливу увагу дослідників привертає інтеграція у біочорнила мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). Завдяки своїм імуномодуючим властивостям та здатності стимулювати ангиогенез, МСК

значно прискорюють регенерацію тканин і посилюють неоваскуляризацію, а також зменшують запалення в місцях травмування шкіри (рис 1.) [1].

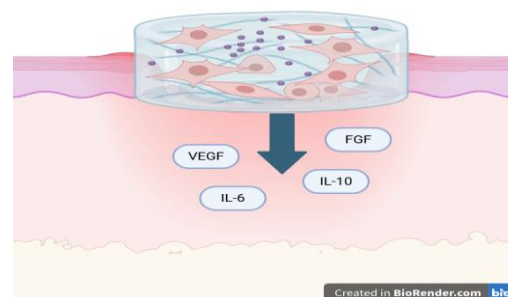


Рис 1. Схема терапевтичної дії гідрогелевого патча з мезенхімальними стовбуровими клітинами. Трансплантовані клітини вивільняють паракринні фактори (VEGF, FGF, IL-6, IL-10) безпосередньо у раневе ложе, стимулюючи регенерацію пошкоджених тканин

Виробництво персоналізованих імплантатів на основі живих клітин вимагає суворого дотримання стандартів належної виробничої практики (GMP), оскільки будь-яке порушення стерильності або життєздатності клітин під час друку несе пряму загрозу життю пацієнта. Мінімізація ризиків перехресної контамінації, забезпечення стабільності біочорнил та контроль якості є критичними факторами для широкого впровадження цієї технології [2].

Предметом дослідження є система забезпечення біобезпеки, біозахисту та відповідності нормативним вимогам при роботі з мезенхімальними стромальними клітинами в умовах адитивного виробництва.

II СТРУКТУРА ТА СКЛАД СКАФОЛДУ

Класичні методи введення клітин в хронічні рани та місця запалення є малоефективними через нестабільне середовище, що пригнічує виживаність клітин в місці терапевтичного застосування [3,4]. Для вирішення цього питання у сучасній тканинній інженерії використовуються гідрогелеві каркаси, що імітують позаклітинний матрикс. Гідрогелі є ідеальними носіями для стовбурових клітин, оскільки вони забезпечують відносно рівномірний розподіл трансплантованих клітин і зберігають високий вміст води, близький до вмісту в природній тканині, таким чином покращуючи утримання і виживання стовбурових клітин у місцях використання. Трансплантовані стовбурові клітини можуть виконувати свої функції за допомогою паракринних сигналів і диференціюватися в різні типи клітин, необхідні для здорових тканин [3].

Технологія адитивного виробництва (3D-біодрук) у контексті регенерації шкіри базується на принципах тканинної інженерії, що передбачає створення тривимірних функціональних конструктів шляхом пошарового нанесення біоматеріалів, які містять живі клітини. Ключовою

особливістю розроблюваного процесу є використання екструзійного біодруку, який дозволяє працювати з високов'язкими гідрогелями та забезпечує високу щільність клітин у кінцевому виробі [7,8]. Фундаментальним піддґрунтям персоналізації даного процесу є використання аутологічних мезенхімальних стромальних клітин (МСК) пацієнта, що забезпечує високий рівень біологічної сумісності створюваних конструкцій. Такий підхід мінімізує ризик імунної відповіді та реакції відторгнення, водночас суттєво підвищуючи ефективність приживлення та функціональної інтеграції біоінженерного виробу в організмі пацієнта.

Сучасні гідрогелі створюються на основі природних матеріалів (колаген, хітозан, альгінат, желатин, гіалуронова кислота, тощо) та синтетичних (поліетиленгліколь, полімолочна кислота, полікапролактон), в залежності від бажаного ефекту. Варто зазначити, що інкапсуляція в синтетичні полімери зазвичай є складнішим процесом, ніж інтеграція у природні. Окрім того природні матеріали є більш оптимальними за рахунок високої біосумісності, низької токсичності, здатності до імітації природного матриксу [5,6].

Порівняно з іншими біочорнилами, вибір композиції на основі альгінату, колагену та гіалуронату є найбільш оптимальною стратегією для регенерації шкіри. Синтетичні полімери, такі як поліетиленгліколь чи полікапролактон дозволяють контролювати механічні параметри системи, однак вони значно поступаються природним аналогам за рівнем біологічної активності та можуть проявляти цитотоксичність. Разом з тим використання монокомпонентних гідрогелів природного походження також має обмеження: чистий альгінат хоч і подібний до позаклітинного матриксу, але не здатний самостійно стимулювати проліферацію та диференціацію клітин; гідрогелі з чистого колагену характеризуються недостатньою механічною міцністю, а гіалуронова кислота сама по собі має слабкі реологічні

властивості та потребує складної хімічної модифікації для досягнення стабільності під час друку. Натомість, розроблена трикомпонентна система дозволяє нівелювати ці недоліки завдяки синергетичній дії. Наявність альгінату у складі гарантує структурну цілісність, колаген забезпечує активну адгезію та ріст клітин, а гіалуронат створює високогідратоване середовище для клітинної сигналізації. Така комплексна матриця імітує архітектуру нативної тканини значно ефективніше, ніж наприклад двокомпонентні аналоги, що підвищує терапевтичний та імунomodуючий потенціал інкапсульованих МСК [9-13].

III ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ ЯКОСТІ

Відповідно до концепції забезпечення якості шляхом проектування, а також настанов ICH Q8 «Pharmaceutical Development» [14] та ICH Q9 «Quality Risk Management» [15], забезпечення якості має інтегруватися на всіх етапах життєвого циклу продукту - від розробки до виробництва - із системною верифікацією відповідно до чинних регламентів, настанов і нормативних вимог. Зокрема, дотримання принципів належної виробничої практики (GMP, Good Manufacturing Practice) та належної лабораторної практики (GLP, Good Laboratory Practice) є критично необхідним для гарантування безпеки, ефективності та відтворюваності продукту. З огляду на те, що розроблена гідрогелева система з МСК класифікується як препарат передової терапії (ППТ), її контроль якості не може обмежуватися лише перевіркою готового продукту. Натомість якість повинна бути вбудованою на кожному етапі створення за допомогою багаторівневої перевірки фізико-хімічних властивостей, біологічної активності та загальних показників біобезпеки продукту. Процес має спиратися на міжнародні стандарти, такі як ISO 13485:2016 щодо систем управління якістю та ISO 14971:2019, який зобов'язує

виробника проводити аналіз ризиків протягом усього життєвого циклу виробу, а також на основоположні настанови міжнародної ради з гармонізації (ICH) [16,17]. Також варто відзначити стандарти ASTM F2027 (стандартний посібник з характеристики та випробування сировини або вихідних біоматеріалів для медичних виробів, виготовлених методом тканинної інженерії) [18], а також ISO/ASTM 52900:2021, який охоплює загальні принципи адитивного виробництва [19].

III ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Оцінка фізико-хімічних та технологічних параметрів біоактивної гідрогелевої системи є базовим етапом контролю якості, оскільки полімерна матриця відіграє роль позаклітинного матриксу і безпосередньо визначає життєздатність клітинного компонента. Критичною передумовою успішного культивування мезенхімальних стромальних клітин (МСК) у тривимірному просторі є імітація фізіологічного мікрооточення, насамперед показника кислотності. Перед додаванням клітин в матрицю і перед початком екструзії проводиться вимірювання рН гідрогелевої композиції, яке має відповідати фізіологічній нормі 7.2-7.4. Не менш важливим є вимірювання рівня кислотності в готовій конструкції в динаміці, що дозволить впевнитись, що клітини матимуть відповідні умови для розвитку та проліферації. Оскільки клітини власними продуктами метаболізму (зокрема лактатом) спричиняють поступове зниження рівня рН виникає потреба у створенні стабільної конструкції здатної до саморегуляції. Окрім того середовище ран, таких як діабетична виразка додає нові виклики для конструкції. Отже, контроль цього параметру є критичним на всіх рівнях та етапах для підтримки життєдіяльності клітин. Для цього ми створюємо систему, яка забезпечує контроль середовища. На етапі підготовки біочорнила доцільно використовувати

середовище DMEM з додаванням HEPES-буфера (у концентрації 15-25 мМ). Саме HEPES буде нейтралізувати молочну кислоту, яку виділяють МСК всередині надрукованого гелю, утримуючи рН на стабільному рівні 7.2-7.4. Використання середовища DMEM формує поживно підтримуюче мікрооточення для мезенхімальних стромальних клітин, забезпечуючи їх необхідними метаболітами та підтримуючи фізіологічні умови функціонування. Це дозволяє запобігти виснаженню поживних речовин і накопиченню продуктів клітинного метаболізму, що може негативно впливати на життєздатність клітин. У таких умовах клітини здатні реагувати на сигнали, присутні у рановій рідині, та регулювати свою імунomodуючу активність. Окрім того після самого друку скафолду потрібно додатково промити його свіжим безфосфатним буфером або базовим клітинним середовищем. Це видалить надлишок вільних іонів хлору, які можуть з часом закислити систему, та знімає осмотичний стрес із МСК. [20-24].

Комбінація гіалуронової кислоти та колагену формує ефективну подвійну стимул-чутливу (dual-responsive) систему, здатну автономно адаптуватися до мікрооточення складних ран. Гіалуронат натрію функціонує як рН-залежний сенсор: зміна кислотності середовища, характерна для опікових уражень та інфікованих діабетичних виразок, безпосередньо впливає на гідродинамічний об'єм (набухання) та проникність гіалуронової матриці, забезпечуючи контрольоване вивільнення біоактивних компонентів та просторову регідратацію. В свою чергу колагеновий каркас виступає ферментозалежним тригером. В умовах гіперекспресії матриксних металопротеїназ (ММП), що є ключовим маркером хронічного запалення, колагенові структури піддаються цілеспрямованій деградації, вивільняючи інкапсульовані агенти (on-demand release) безпосередньо у ділянці найбільшого

ураження. Як підтверджують останні дослідження композитних гідрогелів, така синергія двох механізмів запобігає передчасному вивільненню терапевтичного навантаження у здорових тканинах і синхронізує дію матриці з динамікою запального процесу [25-28].

Додатково необхідно дослідити такі фізичні показники як набухання та гомогенність розподілу. Коефіцієнт набухання гідрогелю використовують для оцінки здатності гідрогелю поглинати ранові ексудати та вимірюють шляхом зважування початкової ваги (W_i) каркасу, який пізніше занурюють у буферний розчин (HEPES, рН 7,4) на 6 годин при кімнатній температурі. Через 6 годин надлишок розчину видаляють та записують кінцеву вагу (W_f). Коефіцієнт розраховують за формулою [29]:

$$\text{Коеф. набухання(\%)} = \frac{W_f - W_i}{W_i} \times 100 \quad (1)$$

Для валідації просторової однорідності розподілу мезенхімальних стромальних клітин у межах 3D-матриці застосовується конфокальна лазерна скануюча мікроскопія. Гідратовані зразки клітинно-наповнених гідрогелів піддають флуоресцентному фарбуванню із використанням життєздатнісних маркерів (зокрема набору LIVE/DEAD (забарвлення кальцеїном АМ для візуалізації живих клітин зеленим кольором та етидієм гомодимером-1 для забарвлення мертвих клітин у червоний)). Аналіз об'ємного розподілу клітин здійснюють шляхом послідовного оптичного сканування вздовж осі Z з кроком 5 мкм. Отримані стекові зображення піддають тривимірній реконструкції з використанням спеціалізованого програмного забезпечення для обробки зображень ImageJ. Критерієм гомогенності клітинного розподілу є відносна рівномірність щільності флуоресцентного сигналу в розрахунку на одиницю об'єму (voxel), а також відсутність ознак гравітаційного осадження клітин у нижніх шарах конструкта на етапі

гелеутворення [30].

IV БІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ

Після підтвердження технологічної придатності гідрогелевої матриці, критичним етапом контролю якості є оцінка біологічного компонента системи. Оскільки терапевтична ефективність ранових патчів базується на паракринній активності та проліферативному потенціалі МСК, контроль їхньої якості здійснюється у два етапи: до інтеграції у біочорнило та після 3D-бідруку.

Першочерговим завданням на етапі підготовки клітинного матеріалу є підтвердження чистоти лінії МСК. Відповідно до стандартів Міжнародного товариства клітинної терапії (ISCT), МСК повинні експресувати маркери CD73, CD90 і CD105 та не більше 2% клітин можуть експресувати CD14, CD19, CD34, CD45, CD11b і HLA-DR. Ідентифікація фенотипу проводиться методом проточної цитометрії відповідно до мінімальних критеріїв ISCT [4,5,31,32].

Окрім фенотипування, безпосередньо перед змішуванням з гідрогелем проводиться оцінка базової життєздатності клітин за допомогою забарвлення трипановим синім. Клітини з пошкодженою мембраною поглинають барвник та набувають відповідного забарвлення. Для забезпечення якості кінцевого продукту рівень виживаності клітин у суспензії перед екструзією повинен становити >85%. Даний показник не є нормативним стандартом, а виступає як внутрішньовиробничий параметр контролю, що базується на емпіричних даних досліджень [33]. Підрахунок життєздатних клітин здійснюється за формулою [34,35]:

$$k - \text{сть життєздатних клітин}(\%) = \frac{\text{загальна } k - \text{сть життєздатних клітин на мл аліквоти}}{\text{загальна } k - \text{сть клітин на мл аліквоти}} \times 100 \quad (2)$$

Друга частина базується на тестуванні впливу процесу 3D-бідруку на матрицю. Дослідження показують, що напруга зсуву

(shear stress) < 5 кПа зазвичай дозволяє зберегти життєздатність МСК на рівні близько 96%. Однак, при нарузі в діапазоні 5-10 кПа і вище спостерігається різке падіння життєздатності до 90% та пошкодження клітинних мембран (рис 2.).

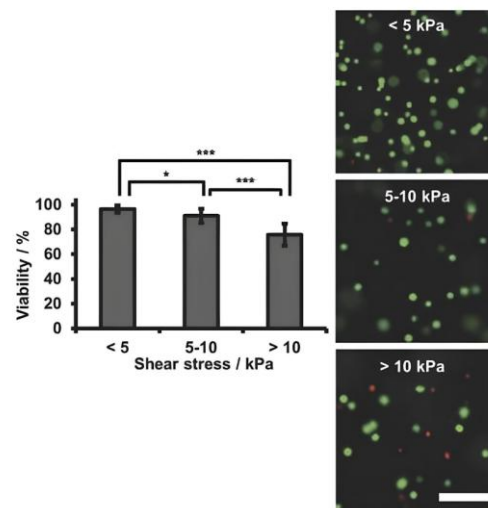


Рис 2. Життєздатність клітин після друку [36]

Для контролю виживаності клітин безпосередньо всередині гідрогелевої матриці відразу після друку використовується флуоресцентний аналіз LIVE/DEAD. Результати були узагальнені у три групи (<5 кПа, 5–10 кПа та > 10 кПа). Графіки ілюструють середнє значення ± стандартне відхилення [36,37].

Оцінка метаболічної активності мезенхімальних стромальних клітин у складі тривимірних гідрогелевих систем є критичним етапом підтвердження їхньої життєздатності та терапевтичного потенціалу для регенерації. Серед сучасних колориметричних та флуориметричних методів *in vitro* найчастіше застосовуються аналізи на основі солей тетразолію (MTT, MTS) та ресазурину (Alamar Blue). Вибір аналітичного методу має враховувати специфічні фізико-хімічні властивості біочорнил. Наявність у матриці вже нейтрального колагену та полімерної мережі, зшитої за допомогою іонів кальцію $CaCl_2$, створює необхідність виключення фосфатно-сольового буфера (PBS) з протоколів промивання. За таких умов

використання Alamar Blue є найбільш оптимальним, цей реагент є нетоксичним для клітин і дозволяє проводити моніторинг проліферації та метаболічної динаміки зразків МСК у динаміці. Дослідження Neufeld та інш. Доводить, що МТТ-реагент має набагато вищу схильність до хімічної інтерференції з компонентами середовища чи матриксу (деякі молекули давали відхилення до 3000%) порівняно з ресазурином. У складних системах, де є альгінат, колаген та іони кальцію, використання Alamar Blue мінімізує ризик того, що сам гідрогель прореагує з барвником [38].

У МІКРОБІОЛОГІЧНА ЧИСТОТА

Одним із найважливіших показників біобезпеки є рівень бактеріальних ендотоксинів. Ліпополісахариди, або ендотоксини, служать захисним бар'єром бактерій від навколишнього середовища. Однак, вони викликають численні негативні біологічні ефекти при потраплянні в кровотік ссавців, такі як розвиток запальної реакції, сепсис, синдром респіраторного дистресу у дорослих та внутрішньосудинне згортання крові. Також ці речовини відомі як пірогени або термостабільні токсини. Ендотоксини мають аніонну структуру завдяки своєму високофосфорильованому внутрішньому ядру. Клітини вродженого імунітету розпізнають ліпідну частину ендотоксину через толл-подібний рецептор-4 (TLR4), який ініціює передачу сигналів нижче за течією, після чого відбувається вивільнення прозапальних цитокінів та подальша активація імунних відповідей. Отже замість виконання регенеративної та імуномодулюючої функції, клітини починають активно секретувати прозапальні цитокіни. Таким чином, контамінований гідрогель не лише втрачає свій терапевтичний потенціал, але й здатен посилити запалення в раневому ложі. Згідно з рекомендаціями FDA загальний ліміт ендотоксинів для медичних виробів зазвичай становить ≤ 0.5 EU/mL (одиниць

ендотоксину на мілілітр). Наразі найпоширенішим методом виявлення та кількісного визначення ендотоксинів є аналіз із використанням лізату амебоцитів лімулуса (LAL), який ґрунтується на ферментативній взаємодії між амебоцитами, витягнутими з підковоподібного краба, та бактеріальним ендотоксином. Однак ця методика вимірює ендотоксин опосередковано; процедура складається з декількох етапів, реакція відбувається у водному середовищі, а також існують інші сполуки, що створюють перешкоди, які вступають у реакцію з реагентом LAL. Висока в'язкість гіалуронату натрію та просторова структура альгінатного матриксу, додатково стабілізованого іонами кальцію, створюють фізичні та хімічні перешкоди, які блокують ферментативну реакцію LAL-реактиву. Крім того, наявність колагену зумовлює ризик контамінації неендотоксинними пірогенами, до яких LAL-реактив є нечутливим. Відповідно до сучасних вимог Європейської Фармакопеї (Ph. Eur. 2.6.30), найбільш релевантною альтернативою для *in vitro* оцінки безпеки таких медичних виробів є тест активації моноцитів (МАТ). Використання МАТ дозволяє оцінити загальну пірогенність матеріалу шляхом кількісного визначення прозапальних цитокінів (наприклад, ІЛ-6), що найточніше імітує імунну відповідь людини та гарантує безпечне мікрооточення для інкапсульованих мезенхімальних стовбурових клітин [39-44].

Оскільки процес 3D-бюдруку передбачає відкриті маніпуляції з життєздатними клітинами, архітектура виробничого процесу та застосовані інженерні рішення мають відповідати вимогам належної виробничої та лабораторної практик (GMP, GLP) з метою забезпечення асептичності на всіх етапах виготовлення. Водночас виробництво персоналізованих медичних виробів на основі аутологічних клітин зумовлює необхідність адаптації стандартних фармакопейних підходів до контролю якості, що пов'язано з мінімальним часовим

інтервалом між виготовленням продукту та його клінічним застосуванням. Регуляторні органи (EMA, FDA) дозволяють випускати аутологічні клітинні продукти до завершення 14-денного тесту, якщо впроваджені швидкі мікробіологічні методи (ШММ), валідовані згідно з Європейською фармакопеею (Ph. Eur. 2.6.27) та фармакопеею США (USP <1071>). Оскільки фінальний продукт є кальцій-зшитим гідрогелевим 3D-матриksom, етап пробопідготовки є визначальним і передбачає інкубацію фрагмента виробу у фізіологічному HEPES-буфері з додаванням стерильних цільових ферментів - колагенази та гіалуронидази при 37°C. Після повної ферментативної деградації полімерної сітки отримана суспензія піддається центрифугуванню для концентрування клітин та потенційних контамінантів, після чого осад ділиться на дві аліквоти. Перша частина піддається лізису та екстракції нуклеїнових кислот для проведення мультиплексної ПЛР у реальному часі з ампліфікацією консервативних ділянок 16S та 18S/28S рРНК; цей крок забезпечує швидку детекцію генетичного матеріалу бактерій та грибків протягом 3-4 годин, що слугує підставою для умовного випуску препарату передової терапії (ППТ). Водночас друга частина осаду паралельно інокулюється у флакони автоматизованих культуральних систем безперервного моніторингу (наприклад, ВАСТЕС або ВасТ/ALERT), принцип дії яких базується на колориметричній або флуориметричній детекції продукції CO₂ у процесі клітинного дихання мікроорганізмів. Валідаційні дослідження цих систем для мезенхімальних клітинних продуктів доводять їхню високу чутливість (детекція від 10 до 100 КУО) щодо широкого спектра еталонних фармакопейних штамів, включаючи типові аеробні (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*), анаеробні (*Clostridium sporogenes*) бактерії, а також дріжджоподібні та плісняві гриби (*Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*). Такий

комбінований підхід забезпечує остаточне ретроспективне підтвердження стерильності вже протягом перших 3-7 днів інкубації [45-52].

Забезпечення безперервного логістичного ланцюга та підтвердження стабільності аутологічних тканинно-інженерних продуктів із терміном придатності до 72 годин є фундаментальними передумовами їхньої клінічної ефективності. Оскільки класичні довготривалі дослідження стабільності відповідно до ICH Q1A є незастосовними для клітинних препаратів із коротким терміном життя, дизайн експерименту був розробляється згідно з вимогами Європейського агентства з лікарських засобів до тканинно-інженерних продуктів EMEA/CHMP/410869/2006. Відповідно до цих настанов, а також вимог Належної виробничої практики для ППТ EudraLex Vol. 4, критичним етапом є доведення стабільності продукту протягом максимального періоду зберігання та валідація умов транспортування шляхом імітації найгірших сценаріїв протягом 4–24 годин. Зважаючи на неможливість кріоконсервації готових 3D-надрукованих матриць, їхнє транспортування вимагає підтримання температури в межах 2-8°C. Використання ізотермічних контейнерів із системами безперервного температурного моніторингу, а також занурення виробу в транспортне середовище на основі HEPES-буфера (що не містить сироватки чи інших компонентів тваринного походження), дозволяє мінімізувати ризик розвитку холодового апоптозу, що виникає при стандартному охолодженні клітин. Відповідно до європейських стандартів Належної виробничої практики (GMP) для препаратів передової терапії, невіддільною частиною валідації виробничого процесу є дослідження температурних відхилень. Проведення стрес-тестування готового гідрогелевого виробу в умовах імітованого порушення логістичного ланцюга забезпечує комплексну оцінку стійкості виробу. Для

імітації порушень логістичного ланцюга експериментальні зразки піддають впливу субоптимальних температур, наприклад +4°C та +35°C протягом 4–24 годин, після чого проводять комплексну оцінку критичних показників якості препарату. Ключовим аспектом фізичного контролю після температурного стресу є збереження механічної цілісності кальцій-зшитого матриксу. Ступінь деградації полімерної сітки оцінюється реологічно шляхом розрахунку тангенса кута механічних втрат за формулою:

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'} \quad (3)$$

де G'' - модуль в'язкості, а G' модуль пружності. За умов, коли $\tan \delta > 1$, відбувається денатурація колагену та перехід гідрогелю у рідкий стан, що означає незворотну втрату його властивостей [53].

Паралельно з механічною стабільністю обов'язковою оцінці підлягають біологічні критерії якості. Згідно з настановами FDA загальна життєздатність клітин у фінальному виробі має становити не менше 70%, що підтверджується методом проточної цитометрії [54]. Метаболічний стан конструкції оцінюється за показниками транспортного буфера: падіння рН нижче 6,8 та накопичення лактату є індикаторами критичної клітинної гіпоксії та анаеробного гліколізу, спричинених перегрівом [55-57].

VI ВИСНОВКИ

Впровадження інноваційних гідрогелевих патчів на основі мезенхімальних стовбурових клітин потребує формування інтегрованої системи забезпечення якості, оскільки такі продукти належать до категорії терапій передового рівня та вимагають валідації на всіх етапах життєвого циклу. Ключовим елементом є забезпечення фізико-хімічної стабільності: застосування стимул-чутливої гіалуроново-колагенової матриці з інтегрованим HEPES-буфером сприяє підтриманню фізіологічного рівня рН, мінімізує вплив клітинних метаболітів і забезпечує адаптивну відповідь

конструкта на специфіку мікрооточення рани. Збереження життєздатності мезенхімальних стовбурових клітин під час екструзійного біодруку зумовлює необхідність точного контролю напружень зсуву, а також застосування валідованих флуориметричних методів (зокрема, Alamar Blue), які дозволяють об'єктивно оцінювати метаболічну активність без хімічної інтерференції з компонентами гідрогелю.

Критичним етапом трансляції розробки від лабораторного рівня до клінічного застосування є подолання регуляторних обмежень. З огляду на складну архітектоніку та біологічну природу аутологічних імплантатів, їх стандартизація не може базуватися виключно на традиційних фармакопейних підходах і потребує інтеграції швидких мікробіологічних методів (ШММ) та альтернативних *in vitro* тестів для оцінки загальної пірогенності. У поєднанні з валідацією умов транспортування, що запобігають реологічній деградації та температурно-індукованим змінам властивостей, це створює передумови для безпечного випуску продуктів із обмеженим терміном придатності.

Таким чином, багатокомпонентний підхід до контролю якості забезпечує відповідність вимогам належної виробничої практики (GMP) та формує науково обґрунтовану основу для масштабування і впровадження 3D-біодрукованих біоінженерних систем у регенеративну медицину.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не існує жодного потенційного конфлікту інтересів стосовно проведення дослідження, авторства та/або публікації цієї статті.

ORCID ID та внесок авторів

<https://orcid.org/0009-0000-2090-2085> (A, B, C, D) – Anastasiia Bahalika

<https://orcid.org/0000-0002-6023-0428> (D,

E, F) – Tetiana Lutsenko

A - Концепція роботи та дизайн дослідження; B – Пошук та наліз даних; C –

Аналіз існуючих досліджень; D - Написання статті; E - Критичний огляд; F - Остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Jo H, Brito S, Kwak BM, Park S, Lee MG, Bin BH. Applications of Mesenchymal Stem Cells in Skin Regeneration and Rejuvenation. *Int J Mol Sci* [Інтернет]. 27 лют. 2021;22(5):2410. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/ijms22052410>
2. Mladenovska T, Choong PF, Wallace GG, O'Connell CD. The regulatory challenge of 3D bioprinting. *Regen Med* [Інтернет]. 5 лип. 2023. Доступно на: <https://doi.org/10.2217/rme-2022-0194>
3. Huang JN, Cao H, Liang KY, Cui LP, Li Y. Combination therapy of hydrogel and stem cells for diabetic wound healing. *World J Diabetes* [Інтернет]. 15 листоп. 2022;13(11):949-61. Доступно на: <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i11.949>
4. Kucharzewski M, Rojczyk E, Wilemska-Kucharzewska K, Wilk R, Hudecki J, Los MJ. Novel trends in application of stem cells in skin wound healing. *Eur J Pharmacol* [Інтернет]. Січ. 2019;843:307-15. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.012>
5. Deptuła M, Zawrzykraj M, Sawicka J, Banach-Koreć A, Tylingo R, Piśkuła M. Application of 3D-printed hydrogels in wound healing and regenerative medicine. *Biomed Amp Pharmacother* [Інтернет]. Листоп. 2023;167:115416. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115416>
6. Fang W, Yang M, Wang L, Li W, Liu M, Jin Y, Wang Y, Yang R, Wang Y, Zhang K, Fu Q. Hydrogels for 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine: Current progress and challenges. *Int J Bioprinting* [Інтернет]. 23 трав. 2023. Доступно на: <https://doi.org/10.18063/ijb.759>
7. Gao C, Lu C, Jian Z, Zhang T, Chen Z, Zhu Q, Tai Z, Liu Y. 3D bioprinting for fabricating artificial skin tissue. *Surf B* [Інтернет]. Груд. 2021;208:112041. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112041>
8. Askari M, Afzali Naniz M, Kouhi M, Saberi A, Zolfagharian A, Bodaghi M. Recent progress in extrusion 3D bioprinting of hydrogel biomaterials for tissue regeneration: a comprehensive review with focus on advanced fabrication techniques. *Biomater Sci* [Інтернет]. 2021. Доступно на: <https://doi.org/10.1039/d0bm00973c>
9. Faber L, Yau A, Chen Y. Translational biomaterials of four-dimensional bioprinting for tissue regeneration. *Biofabrication* [Інтернет]. 27 верес. 2023. Доступно на: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/acfdd0>
10. Olegovich Osidak E, Igorevich Kozhukhov V, Sergeevna Osidak M, Petrovich Domogatskiy S. Collagen as Bioink for Bioprinting: A Comprehensive Review. *Int J Bioprinting* [Інтернет]. 22 квіт. 2020;6(3). Доступно на: <https://doi.org/10.18063/ijb.v6i3.270>
11. Stepanovska J, Supova M, Hanzalek K, Broz A, Matejka R. Collagen Bioinks for Bioprinting: A Systematic Review of Hydrogel Properties, Bioprinting Parameters, Protocols, and Bioprinted Structure Characteristics. *Biomedicines* [Інтернет]. 1 верес. 2021;9(9):1137. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091137>
12. MESSAOUDI O, HENRIONNET C, COURTIAL EJ, GROSSIN L, MAINARD D, GALOIS L, LOEUILLE D, MARQUETTE C, GILLET P, PINZANO A. Increasing collagen to bioink drives MSCs-chondrogenesis from hyaline to calcified layers. *Eng* [Інтернет]. 26 жовт. 2023. Доступно на: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2023.0178>
13. Ding YW, Zhang XW, Mi CH, Qi XY, Zhou J, Wei DX. Recent advances in hyaluronic acid-based hydrogels for 3D bioprinting in tissue engineering applications. *Smart Mater Med* [Інтернет]. Лип. 2022. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.smaim.2022.07.003>
14. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development [Інтернет]. Амстердам: European Medicines Agency; 2009. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>
15. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline Q9 on quality risk management [Інтернет]. Амстердам: European Medicines Agency; 2005. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline>
16. ДП «УкрНДНЦ». ДСТУ EN ISO 13485:2018 Вироби медичні. Система управління якістю. Вимоги до регулювання (EN ISO 13485:2016, IDT; ISO 13485:2016, IDT) [Інтернет]. Київ: ДП «УкрНДНЦ»; 2018. Доступно на: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=82417
17. ДП «УкрНДНЦ». ДСТУ EN ISO 14971:2021 Вироби медичні. Настанови щодо застосування ISO 14971 (EN ISO 14971:2019, IDT; ISO 14971:2019, IDT) [Інтернет]. Київ: ДП «УкрНДНЦ»; 2021. Доступно на: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=99901
18. ASTM International. ASTM F2027-25 Standard Guide for Characterization and Testing of Raw Materials for Use in Medical Products and Regenerative Medicine Strategies [Інтернет]. Вест-Коншохокен, Пенсильванія: ASTM International; 2025. Доступно на: <https://www.astm.org/f2027-25.html>
19. International Organization for Standardization. ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process [Інтернет]. Женева: ISO; 2018. Доступно на: <https://www.iso.org/standard/74514.html>
20. Dell AC, Wagner G, Own J, Geibel JP. 3D Bioprinting Using Hydrogels: Cell Inks and Tissue Engineering Applications. *Pharmaceutics* [Інтернет]. 24 листоп. 2022;14(12):2596. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122596>
21. Life in the Lab [Інтернет]. The Essential Guide to HEPEs in Cell Culture. Доступно на: <https://www.thermofisher.com/blog/life-in-the-lab/the-essential-guide-to-hepes-in-cell-culture/>
22. Moss SP, Shiwarski DJ, Feinberg AW. FRESH 3D Bioprinting of Collagen Types I, II, and III. *ACS Biomater Sci Amp Eng* [Інтернет]. 2 груд. 2024. Доступно на: <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.4c01826>
23. VKoukaeyan M, Nasim Mirbahari S, Amini N. Burn wound healing effect of mesenchymal stem cells seeded into collagen-chitosan in animal model. *J Biol Stud* [Інтернет]. 21 верес. 2022;5(3):363-77. Доступно на: <https://doi.org/10.62400/jbs.v5i3.7043>
24. Moratin H, Mache I, Goncalves M, Ehret Kasemo T, Stöth M, Meyer TJ, Hackenberg S, Scherzad A, Herrmann M. Preconditioning with Wound Fluid Enhances Immunosuppressive Properties of Mesenchymal Stromal Cells

- In Vitro. *Int J Mol Sci* [Интернет]. 31 груд. 2024;26(1):293. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/ijms26010293>
25. Ciarleglio G, Clarizia V, Toto E, Santonicola MG. Multilayer pH-Responsive Hydrogels Fabricated via Two-Step Ionic Crosslinking: Towards Advanced Wound Dressing Materials. *Gels* [Интернет]. 21 жовт. 2025;11(10):840. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/gels11100840>
26. Zheng Z, Yang X, Liu X, Xu L, Li L, Tian J, Zhou C. A Multifunctional Hyaluronic Acid Hydrogel with pH-responsive Metformin Release for Accelerated Healing of Diabetic Infected Wounds. *Mater Bio* [Интернет]. Груд. 2025:102755. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102755>
27. Ding K, Liao M, Wang Y, Lu JR. Advances in Composite Stimuli-Responsive Hydrogels for Wound Healing: Mechanisms and Applications. *Gels* [Интернет]. 31 трав. 2025;11(6):420. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/gels11060420>
28. Zhang L, Luo B, An Z, Zheng P, Liu Y, Zhao H, Zhang Z, Gao T, Cao Y, Zhang Y, Pei R. MMP-Responsive Nanoparticle-Loaded, Injectable, Adhesive, Self-Healing Hydrogel Wound Dressing Based on Dynamic Covalent Bonds. *Biomacromolecules* [Интернет]. 11 листоп. 2023. Доступно на: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.3c00773>
29. Zawawi NA, Maarof M, Fadilah NI, Hao DL, Tabata Y, Fauzi MB. Hybrid Adhesive Hydrogel Patch Containing Genipin-Crosslinked Gelatin-Hyaluronic Acid for Future Use in Atopic Dermatitis. *J Funct Biomater* [Интернет]. 26 трав. 2025;16(6):195. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/jfb16060195>
30. Tavakoli S, Kocaturkmen A, Oommen OP, Varghese OP. Ultra-Fine 3D Bioprinting of Dynamic Hyaluronic Acid Hydrogel for in Vitro Modeling. *Adv Mater* [Интернет]. 13 трав. 2025. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/adma.202500315>
31. Czerwiec K, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Basic Research and Clinical Applications [Интернет]. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3888. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/ijms24043888>
32. Dominici M, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement [Интернет]. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. Доступно на: <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
33. Freeman FE, Kelly DJ. Tuning Alginate Bioink Stiffness and Composition for Controlled Growth Factor Delivery and to Spatially Direct MSC Fate within Bioprinted Tissues. *Sci Rep* [Интернет]. Груд. 2017;7(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17286-1>
34. Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability [Интернет]. *Current Protocols in Immunology*. 2015;111(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1002/0471142735.ima03bs111>
35. Vemuri M, Chase LG, Rao MS, editors. *Mesenchymal Stem Cell Assays and Applications* [Интернет]. Готова, Нью-Джерсі: Humana Press; 2011. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-999-4>
36. Blaeser A, et al. Controlling Shear Stress in 3D Bioprinting is a Key Factor to Balance Printing Resolution and Stem Cell Integrity [Интернет]. *Advanced Healthcare Materials*. 2015;5(3):326–333. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/adhm.201500677>
37. Thermo Fisher Scientific. LIVE/DEAD Cell Viability Assays [Интернет]. Волтем, Массачусетс: Thermo Fisher Scientific. Доступно на: <https://www.thermofisher.com/ua/en/home/life-science/cell-analysis/cell-viability-and-regulation/cell-viability/live-dead-cell-viability-assays.html>
38. Neufeld BH, et al. Small Molecule Interferences in Resazurin and MTT-Based Metabolic Assays in the Absence of Cells [Интернет]. *Analytical Chemistry*. 2018;90(11):6867–6876. Доступно на: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b01043>
39. Zuber J, et al. Fast, Easy, and Reproducible Fingerprint Methods for Endotoxin Characterization in Nanocellulose and Alginate-Based Hydrogel Scaffolds [Интернет]. *Biomacromolecules*. 2024. Доступно на: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.4c00989>
40. U.S. Food and Drug Administration. Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers: Guidance for Industry [Интернет]. Сільвер-Спрінг, Меріленд: FDA; 2026. Доступно на: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pyrogen-and-endotoxins-testing-questions-and-answers>
41. Li H, Hitchins VM, Wickramasekara S. Rapid detection of bacterial endotoxins in ophthalmic viscosurgical device materials by direct analysis in real time mass spectrometry [Интернет]. *Analytica Chimica Acta*. 2016;943:98–105. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.09.030>
42. Burgmaier L, et al. Validation of the Monocyte Activation Test Demonstrating Equivalence to the Rabbit Pyrogen Test [Интернет]. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(22):11136. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/ijms262211136>
43. Jeon Y, et al. Monocyte activation test (MAT) as an ethical alternative to animal testing [Интернет]. *BMB Reports*. 2024. Доступно на: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2024-0089>
44. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia*. 2.6.30. Monocyte-activation test. 11th ed. Страсбург: Council of Europe; 2024.
45. Lysák D, et al. Validation of shortened 2-day sterility testing of mesenchymal stem cell-based therapeutic preparation on an automated culture system [Интернет]. *Cell and Tissue Banking*. 2015;17(1):1–9. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s10561-015-9522-9>
46. Gebo JET, Lau AF. Sterility Testing for Cellular Therapies: What Is the Role of the Clinical Microbiology Laboratory? [Интернет]. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;58(7). Доступно на: <https://doi.org/10.1128/jcm.01492-19>
47. Nonaka CKV, et al. Validation of an automated quality control method to test sterility of two advanced therapy medicinal products: Mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles [Интернет]. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2024. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2486>
48. Lin-Gibson S, et al. Standards efforts and landscape for rapid microbial testing methodologies in regenerative medicine [Интернет]. *Cytotherapy*. 2021;23(5):390–398. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.07.006>
49. Szablowska-Gadomska I, et al. Microbiological Aspects of Pharmaceutical Manufacturing of Adipose-Derived Stem Cell-Based Medicinal Products [Интернет]. *Cells*. 2023;12(5):680. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/cells12050680>

50. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia. 5.1.6. Alternative methods for control of microbiological quality. 10th ed. Страсбург: Council of Europe; 2021.
51. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia. 2.6.27. Microbiological examination of cell-based preparations. 11th ed. Страсбург: Council of Europe; 2022.
52. United States Pharmacopeial Convention. USP <1071> Rapid Microbial Tests for Release of Sterile Short-Life Products: A Risk-Based Approach. United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 42-NF 37). Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2019.
53. Ścieżyńska A, et al. Influence of Hypothermic Storage Fluids on Mesenchymal Stem Cell Stability: A Comprehensive Review and Personal Experience [Интернет]. Cells. 2021;10(5):1043. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/cells10051043>
54. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) [Интернет]. Rockville, MD: FDA; 2008.
55. International Organization for Standardization. ISO 21973:2020. Biotechnology — General requirements for transportation of cells for therapeutic use [Интернет]. Женева: ISO; 2020. Доступно на: <https://www.iso.org/standard/71701.html>
56. European Commission. Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products: C(2017) 7694 final [Интернет]. Брюссель: European Commission; 2017. Доступно на: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_11_22_guidelines_gmp_atmp_0.pdf
57. European Medicines Agency. Guideline on human cell-based medicinal products: EMEA/CHMP/410869/2006 [Интернет]. Лондон: EMA; 2008. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-cell-based-medicinal-products-scientific-guideline>
1. Jo H, Brito S, Kwak BM, Park S, Lee MG, Bin BH. Applications of Mesenchymal Stem Cells in Skin Regeneration and Rejuvenation. Int J Mol Sci [Интернет]. 2021 Feb 27;22(5):2410. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22052410>
2. Mladenovska T, Choong PF, Wallace GG, O'Connell CD. The regulatory challenge of 3D bioprinting. Regen Med [Интернет]. 2023 Jul 5. Available from: <https://doi.org/10.2217/rme-2022-0194>
3. Huang JN, Cao H, Liang KY, Cui LP, Li Y. Combination therapy of hydrogel and stem cells for diabetic wound healing. World J Diabetes [Интернет]. 2022 Nov 15;13(11):949-61. Available from: <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i11.949>
4. Kucharzewski M, Rojczyk E, Wilemska-Kucharzewska K, Wilk R, Hudecki J, Los MJ. Novel trends in application of stem cells in skin wound healing. Eur J Pharmacol [Интернет]. 2019 Jan;843:307-15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.012>
5. Deptuła M, Zawrzykraj M, Sawicka J, Banach-Kopeć A, Tylingo R, Piłka M. Application of 3D-printed hydrogels in wound healing and regenerative medicine. Biomed Pharmacother [Интернет]. 2023 Nov;167:115416. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115416>
6. Fang W, Yang M, Wang L, Li W, Liu M, Jin Y, et al. Hydrogels for 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine: Current progress and challenges. Int J Bioprinting [Интернет]. 2023 May 23. Available from: <https://doi.org/10.18063/ijb.759>
7. Gao C, Lu C, Jian Z, Zhang T, Chen Z, Zhu Q, et al. 3D bioprinting for fabricating artificial skin tissue. Surf B [Интернет]. 2021 Dec;208:112041. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112041>
8. Askari M, Afzali Naniz M, Kouhi M, Saberi A, Zolfagharian A, Bodaghi M. Recent progress in extrusion 3D bioprinting of hydrogel biomaterials for tissue regeneration: a comprehensive review with focus on advanced fabrication techniques. Biomater Sci [Интернет]. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1039/d0bm00973c>
9. Faber L, Yau A, Chen Y. Translational biomaterials of four-dimensional bioprinting for tissue regeneration. Biofabrication [Интернет]. 2023 Sep 27. Available from: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/acfd0d>
10. Osidak EO, Kozhukhov VI, Osidak MS, Domogatskiy SP. Collagen as Bioink for Bioprinting: A Comprehensive Review. Int J Bioprinting [Интернет]. 2020 Apr 22;6(3). Available from: <https://doi.org/10.18063/ijb.v6i3.270>
11. Stepanovska J, Supova M, Hanzalek K, Broz A, Matejka R. Collagen Bioinks for Bioprinting: A Systematic Review of Hydrogel Properties, Bioprinting Parameters, Protocols, and Bioprinted Structure Characteristics. Biomedicines [Интернет]. 2021 Sep 1;9(9):1137. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091137>
12. Messaoudi O, Henrionnet C, Courtial EJ, Grosse L, Mainard D, Galois L, et al. Increasing collagen to bioink drives MSCs-chondrogenesis from hyaline to calcified layers. Tissue Eng [Интернет]. 2023 Oct 26. Available from: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2023.0178>
13. Ding YW, Zhang XW, Mi CH, Qi XY, Zhou J, Wei DX. Recent advances in hyaluronic acid-based hydrogels for 3D bioprinting in tissue engineering applications. Smart Mater Med [Интернет]. 2022 Jul. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smaim.2022.07.003>
14. International Council for Harmonisation. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development [Интернет]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2009. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>
15. International Council for Harmonisation. ICH guideline Q9 on quality risk management [Интернет]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2005. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline>
16. State Agency for Standardization (SE "UAS"). DSTU EN ISO 13485:2018 Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes (EN ISO 13485:2016, IDT; ISO 13485:2016, IDT) [Интернет]. Kyiv: SE "UAS"; 2018. Available from: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=82417
17. State Agency for Standardization (SE "UAS"). DSTU EN ISO 14971:2021 Medical devices - Application of risk management to medical devices (EN ISO 14971:2019, IDT; ISO 14971:2019, IDT) [Интернет]. Kyiv: SE "UAS"; 2021. Available from: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=99901

REFERENCES

18. ASTM International. ASTM F2027-25 Standard Guide for Characterization and Testing of Raw Materials for Use in Medical Products and Regenerative Medicine Strategies [Internet]. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2025. Available from: <https://www.astm.org/f2027-25.html>
19. International Organization for Standardization. ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process [Internet]. Geneva: ISO; 2018. Available from: <https://www.iso.org/standard/74514.html>
20. Dell AC, Wagner G, Own J, Geibel JP. 3D Bioprinting Using Hydrogels: Cell Inks and Tissue Engineering Applications. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022 Nov 24;14(12):2596. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122596>
21. Life in the Lab [Internet]. The Essential Guide to HEPES in Cell Culture. Available from: <https://www.thermofisher.com/blog/life-in-the-lab/the-essential-guide-to-hepes-in-cell-culture/>
22. Moss SP, Shiwarski DJ, Feinberg AW. FRESH 3D Bioprinting of Collagen Types I, II, and III. *ACS Biomater Sci Eng* [Internet]. 2024 Dec 2. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c01826>
23. Koukaeyan M, Nasim Mirbahari S, Amini N. Burn wound healing effect of mesenchymal stem cells seeded into collagen-chitosan in animal model. *J Biol Stud* [Internet]. 2022 Sep 21;5(3):363-77. Available from: <https://doi.org/10.62400/jbs.v5i3.7043>
24. Moratin H, Mache I, Goncalves M, Kasemo TE, Stöth M, Meyer TJ, et al. Preconditioning with Wound Fluid Enhances Immunosuppressive Properties of Mesenchymal Stromal Cells In Vitro. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Dec 31;26(1):293. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms26010293>
25. Ciarleglio G, Clarizia V, Toto E, Santonicola MG. Multilayer pH-Responsive Hydrogels Fabricated via Two-Step Ionic Crosslinking: Towards Advanced Wound Dressing Materials. *Gels* [Internet]. 2025 Oct 21;11(10):840. Available from: <https://doi.org/10.3390/gels11100840>
26. Zheng Z, Yang X, Liu X, Xu L, Li L, Tian J, et al. A Multifunctional Hyaluronic Acid Hydrogel with pH-responsive Metformin Release for Accelerated Healing of Diabetic Infected Wounds. *Mater Bio* [Internet]. 2025 Dec:102755. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102755>
27. Ding K, Liao M, Wang Y, Lu JR. Advances in Composite Stimuli-Responsive Hydrogels for Wound Healing: Mechanisms and Applications. *Gels* [Internet]. 2025 May 31;11(6):420. Available from: <https://doi.org/10.3390/gels11060420>
28. Zhang L, Luo B, An Z, Zheng P, Liu Y, Zhao H, et al. MMP-Responsive Nanoparticle-Loaded, Injectable, Adhesive, Self-Healing Hydrogel Wound Dressing Based on Dynamic Covalent Bonds. *Biomacromolecules* [Internet]. 2023 Nov 11. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.3c00773>
29. Zawawi NA, Maarof M, Fadilah NI, Hao DL, Tabata Y, Fauzi MB. Hybrid Adhesive Hydrogel Patch Containing Genipin-Crosslinked Gelatin-Hyaluronic Acid for Future Use in Atopic Dermatitis. *J Funct Biomater* [Internet]. 2025 May 26;16(6):195. Available from: <https://doi.org/10.3390/jfb16060195>
30. Tavakoli S, Kocaturkmen A, Oommen OP, Varghese OP. Ultra-Fine 3D Bioprinting of Dynamic Hyaluronic Acid Hydrogel for in Vitro Modeling. *Adv Mater* [Internet]. 2025 May 13. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.202500315>
31. Czerwiec K, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Basic Research and Clinical Applications [Internet]. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3888. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms24043888>
32. Dominici M, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement [Internet]. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-317. Available from: <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
33. Freeman FE, Kelly DJ. Tuning Alginate Bioink Stiffness and Composition for Controlled Growth Factor Delivery and to Spatially Direct MSC Fate within Bioprinted Tissues. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec;7(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17286-1>
34. Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability [Internet]. *Curr Protoc Immunol*. 2015;111(1). Available from: <https://doi.org/10.1002/0471142735.ima03bs111>
35. Vemuri M, Chase LG, Rao MS, editors. *Mesenchymal Stem Cell Assays and Applications* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2011. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-999-4>
36. Blaeser A, et al. Controlling Shear Stress in 3D Bioprinting is a Key Factor to Balance Printing Resolution and Stem Cell Integrity [Internet]. *Adv Healthc Mater*. 2015;5(3):326-333. Available from: <https://doi.org/10.1002/adhm.201500677>
37. Thermo Fisher Scientific. LIVE/DEAD Cell Viability Assays [Internet]. Waltham, MA: Thermo Fisher Scientific. Available from: <https://www.thermofisher.com/ua/en/home/life-science/cell-analysis/cell-viability-and-regulation/cell-viability/live-dead-cell-viability-assays.html>
38. Neufeld BH, et al. Small Molecule Interferences in Resazurin and MTT-Based Metabolic Assays in the Absence of Cells [Internet]. *Anal Chem*. 2018;90(11):6867-6876. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b01043>
39. Zuber J, et al. Fast, Easy, and Reproducible Fingerprint Methods for Endotoxin Characterization in Nanocellulose and Alginate-Based Hydrogel Scaffolds [Internet]. *Biomacromolecules*. 2024. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.4c00989>
40. U.S. Food and Drug Administration. *Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers: Guidance for Industry* [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2026. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pyrogen-and-endotoxins-testing-questions-and-answers>
41. Li H, Hitchins VM, Wickramasekara S. Rapid detection of bacterial endotoxins in ophthalmic viscosurgical device materials by direct analysis in real time mass spectrometry [Internet]. *Anal Chim Acta*. 2016;943:98-105. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.09.030>
42. Burgmaier L, et al. Validation of the Monocyte Activation Test Demonstrating Equivalence to the Rabbit Pyrogen Test [Internet]. *Int J Mol Sci*. 2025;26(22):11136. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms262211136>
43. Jeon Y, et al. Monocyte activation test (MAT) as an ethical alternative to animal testing [Internet]. *BMB Rep*. 2024. Available from: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2024-0089>
44. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia*. 2.6.30. Monocyte-activation test. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2024.

45. Lysák D, et al. Validation of shortened 2-day sterility testing of mesenchymal stem cell-based therapeutic preparation on an automated culture system [Internet]. *Cell Tissue Bank*. 2015;17(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10561-015-9522-9>
46. Gebo JET, Lau AF. Sterility Testing for Cellular Therapies: What Is the Role of the Clinical Microbiology Laboratory? [Internet]. *J Clin Microbiol*. 2020;58(7). Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.01492-19>
47. Nonaka CKV, et al. Validation of an automated quality control method to test sterility of two advanced therapy medicinal products: Mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles [Internet]. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2486>
48. Lin-Gibson S, et al. Standards efforts and landscape for rapid microbial testing methodologies in regenerative medicine [Internet]. *Cytotherapy*. 2021;23(5):390–398. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.07.006>
49. Szablowska-Gadomska I, et al. Microbiological Aspects of Pharmaceutical Manufacturing of Adipose-Derived Stem Cell-Based Medicinal Products [Internet]. *Cells*. 2023;12(5):680. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells12050680>
50. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia*. 5.1.6. Alternative methods for control of microbiological quality. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2021.
51. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia*. 2.6.27. Microbiological examination of cell-based preparations. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2022.
52. United States Pharmacopeial Convention. *USP <1071> Rapid Microbial Tests for Release of Sterile Short-Life Products: A Risk-Based Approach*. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 42-NF 37). Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2019.
53. Ścieżyńska A, et al. Influence of Hypothermic Storage Fluids on Mesenchymal Stem Cell Stability: A Comprehensive Review and Personal Experience [Internet]. *Cells*. 2021;10(5):1043. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells10051043>
54. U.S. Food and Drug Administration. *Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)* [Internet]. Rockville, MD: FDA; 2008.
55. International Organization for Standardization. *ISO 21973:2020. Biotechnology — General requirements for transportation of cells for therapeutic use* [Internet]. Geneva: ISO; 2020. Available from: <https://www.iso.org/standard/71701.html>
56. European Commission. *Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products: C(2017) 7694 final* [Internet]. Brussels: European Commission; 2017. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_11_22_guidelines_gmp_atmp_0.pdf
57. European Medicines Agency. *Guideline on human cell-based medicinal products: EMEA/CHMP/410869/2006* [Internet]. London: EMA; 2008. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-cell-based-medicinal-products-scientific-guideline>

UDC 602:57.086.83:004.94:658.562

COMPREHENSIVE QUALITY CONTROL OF 3D-BIOPRINTED STRUCTURES FOR SKIN REGENERATION

Anastasiia Bahalika
nastiabagalika@gmail.com

Tetiana Lutsenko
lutsenko.tetiana@lil.kpi.ua

Department of Translational Medical Bioengineering
Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute
Kyiv, Ukraine

Abstract - Modern treatment of chronic wounds and other serious pathophysiological skin conditions is rapidly shifting from traditional treatment methods to the application of advanced therapeutic agents. One of these innovative technologies is a hydrogel matrix loaded with mesenchymal stem cells or their metabolic products (secretome and extracellular vesicles). Due to their high hydrophilicity, controlled three-dimensional porous structure, and ability to mimic the architecture of the native extracellular matrix, hydrogels are considered ideal for creating a microenvironment that supports the metabolism, viability, and proliferation of cell cultures. The use of MSCs in three-dimensional matrices and/or transdermal patches has demonstrated efficacy in treating a range of conditions that were previously difficult to treat. Such conditions include chronic diabetic ulcers, deep burn wounds, atopic dermatitis, and others. MSCs function not only as a building material for replacing damaged tissues, but also, and more importantly, as regulators of the immune response due to their immunomodulatory properties. However, despite their therapeutic potential, the transition from successful in vitro and in vivo laboratory developments to large-scale clinical application requires compliance with GLP and GMP requirements, which, in turn, requires strict quality control of both the finished product and individual components at every stage of the product's life cycle. The purpose of this review is to provide a comprehensive analysis of current methods for quality control of hydrogel constructs made from MSCs, taking into account the physicochemical and biological characteristics of the system, as well as the technological and regulatory aspects that form the basis of regenerative medicine and tissue engineering.

Keywords: mesenchymal stem cells, hydrogel matrices, quality control, regenerative medicine.

КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕПЛОВІЗІЙНИХ ОБСТЕЖЕНЬ ДІТЕЙ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ НА СЕРЦІ

Шликов Владислав Валентинович

v.shlykov@kpi.ua

Забіло Ярослав Сергійович

yarzab55@gmail.com

Кафедра біомедичної інженерії

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,

м. Київ, Україна

Abstract – The paper presents the results of cluster analysis of thermal imaging examinations of children after cardiac surgery, which confirms the diagnostic capabilities of using the thermographic method for monitoring medical complications and the general condition of young children. It is shown that the analysis of the temperature field distribution in the heart and chest area after surgical intervention makes it possible to determine significant temperature gradients in the thermal profile of the chest. The results of thermal imaging examinations demonstrate the importance of implementing the thermography method for assessing the condition of patients after operations. It is shown that the combination of the thermal imaging method and clustering by the k-Means method makes it possible to implement automatic image separation into areas with different temperatures or different thermal characteristics. In particular, studies have shown that patients with complex congenital heart defects have an increase in temperature up to 7.20°C or 192.07 units. by the k-Means method in comparison with less complex cases of cardiac surgery, when the average temperature on the surface of the chest in the heart area is 35.7°C - 36.7°C. Using cluster analysis of the obtained thermographic images in the heart and chest area makes it possible to assess the temperature distribution on the patient's body surface for early detection of complications. For example, the cluster analysis performed reliably confirmed that the localization of high-temperature zones with an average temperature in the center of the cluster of 37.1°C and above practically coincides with the anatomical localization of cardiac structures.

Ключові слова: термографія, тепловізійні дослідження, серцево-судинна хірургія, розподіл температури, оброблення зображень, кластерний аналіз.

I. ВСТУП

Розподіл температури на поверхні тіла людини є унікальним для кожного органу та ділянки тіла [1]. У багатьох термографічних дослідженнях застосовується порівняльний аналіз розподілу температурного поля, при якому порівнюються значення інтенсивності кожного пікселя однієї половини теплового зображення з відповідними значеннями дзеркально-симетричних пікселів другої половини термограми, що дає можливість сформувати відповідне зображення температур на поверхні. Розвитком неінвазивних методів термографії є метод сегментації термограм шляхом динамічного визначення меж або контурів ділянок (патернів), у яких спостерігається різкий стрибок яскравості зображення. Для визначення меж патернів, у яких спостерігається значні зміни температури,

використовуються градієнтні оператори Робертса, Превітта і Собеля [2].

Під час аналізу тепловізійних зображень симетричних патернів у області серця та грудної клітки після хірургічного втручання застосовується метод порівняння контралятеральної області. Підозрілими вважаються ділянки тіла пацієнта з виявленою температурною асиметрією більш ніж 0,7°C. Такий діагностичний підхід сьогодні використовується для виявлення раку грудей та виявлення аномалій розподілу температури в інших ділянках тіла людини [3, 4]. У даному дослідженні проведено аналіз розподілу температурного поля у області серця та грудної клітки після хірургічного втручання, який підтвердив можливість виявлення градієнтів температури на тепловому профілі та використання цих даних для моніторингу медичних ускладнень та загального стану дітей. Зокрема,

неінвазивний метод термографії використано для тепловізійних обстежень дітей раннього віку після хірургічних втручань на серці під час реабілітаційного догляду після складних операцій. Використання кластерного аналізу отриманих термографічних зображень у області серця та грудної клітки дало змогу оцінити розподіл температури на поверхні тіла пацієнта для раннього виявлення ускладнень [5 - 8].

II. МЕТА РОБОТИ

Метою роботи є функціональне поєднання безконтактного тепловізійного методу дослідження і методу кластеризації *k*-Means для реалізації автоматичного оброблення зображення та визначення гомогенних температурних ділянок на поверхні тіла людини, які розрізняються між собою різною температурою або різними тепловими характеристиками. Метод має надати можливість під час проведення тепловізійних обстежень визначати області потенційного ризику запалень у післяопераційному періоді.

III. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У даній роботі проводиться аналіз температурного поля та кластерний аналіз отриманих температурних патернів у різних пацієнтів після хірургічних операцій на серці з використанням неінвазивного методу термографії. Дослідження проводилось на основі даних тепловізійних зображень дітей в кюветах, яким було виконано різні операції на серці. Для отримання термографічних зображень грудної клітки використано тепловізійну камеру FLIR i7. Аналіз розподілу температур включав такі методи дослідження [9 - 14]:

1. Безконтактне визначення температури на поверхні тіла: мінімальна, максимальна та середня температура у ділянці (грудна клітка, область серця). Отримані дані дають можливість отримати базові показники для кластерного аналізу.

2. Графічний аналіз термограм: побудова теплових карт для візуалізації розподілу температури на поверхні грудної клітки. Отримані термографічні зображення дають можливість зробити достовірний

поділ на температурні зони (патерни), зміна температури у яких протягом реабілітації пацієнта свідчить про рівень відновлення тканин.

3. Порівняльний візуальний аналіз: зіставлення між собою температурних показників, які отримані для статистично однорідної групи пацієнтів, дало можливість виявити залежність температурних зон від рівня тяжкості загального стану за шкалою Апгара [15].

4. Динамічний аналіз: оцінювання змін температури у динаміці під час реабілітації, що дало можливість виявити критичні періоди після хірургічної операції на серці, у які пацієнтам потрібний особливий контроль стану.

5. Кластерний аналіз зображень: передбачає сегментацію термографічних зображень з використанням алгоритму *k*-Means (4 кластери). Отримані результати дають можливість виділити гомогенні температурні зони на поверхні грудної клітки у області серця, у яких зміни температури можуть свідчити про локалізацію запальних процесів або порушення регіонального кровообігу в області серця [16].

6. Статистичний аналіз: передбачає дисперсійний аналіз даних розподілу температури у гомогенних температурних зонах, який під час досліджень показав наявність суттєвих відмінностей у температурних показниках між у пацієнтів з різним рівнем тяжкості загального стану ($p < 0.05$).

Вихідне тепловізійне зображення реєструється тепловізійною камерою Flir i7 в інфрачервоному діапазоні 7,5 – 13 мкм та має роздільну здатність 120x120 пікселів, температурна чутливість становить 0,1°C в інтервалі температур від -20°C до 250°C.

IV. МЕТОД ОБРОБЛЕННЯ ТЕРМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ

Для оброблення отриманих термографічних зображень у області серця та грудної клітки використовуються спеціалізовані бібліотеки на мові Python. Зокрема, кожне тепловізійне зображення отримане в інфрачервоному діапазоні

7,5 – 13 мкм має роздільну здатність 120x120 пікселів та представляється для подальшої програмної обробки як RGB-зображення. Надалі на отриманому RGB-зображенні для кластерного аналізу та сегментації виділяється цільова зона дослідження, для якої розраховується мінімальне, максимальне та середнє значення яскравості пікселів. Наприклад, для 8-бітного RGB-зображення середня інтенсивність пікселів знаходиться у діапазоні 0 – 255 од., яка відображає розподіл температурного поля у цій зоні. У результаті таких математичних перетворень кластеризоване тепловізійне зображення має вигляд температурної карти, яка не містить абсолютних температур, а відображає лише відносні індикатори температури в умовних одиницях для кожного пікселю зображення.

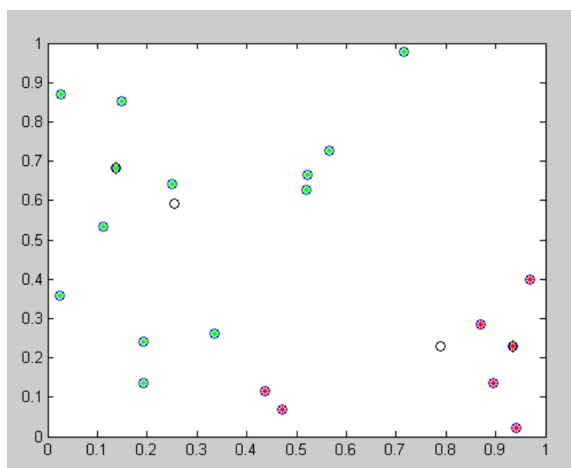
Кластеризація матриці температур для 2-х і 3-х кластерів, які визначаються через інтенсивність пікселів на тепловізійному

температурні зони з рівномірним розподілом температури з відносною похибкою $\pm 0,1^\circ\text{C}$ на поверхні грудної клітки у області серця.

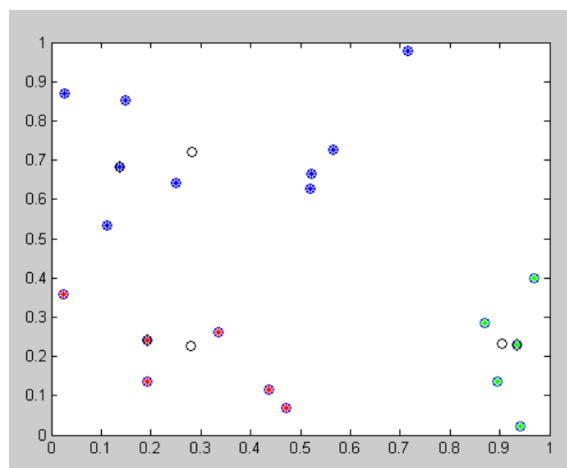
Мета методу сегментації тепловізійного зображення за алгоритмом k -Means полягає у розділенні n спостережень на k кластерів таким чином, щоб кожне спостереження належало до кластера з найближчим до нього середнім значенням температури. Метод базується на мінімізації суми квадратів відстаней між кожним визначенням теплової карти у вигляді масиву температур та центром кластера для цільовій температурній зони [18]:

$$D_j = \sum_{i=1}^N d(x_i, m_j(x_i))^2,$$

де d – метрика, x_i – i -ий масив температур у цільовій температурній зоні, $m_j(x_i)$ – центр кластера, у якому на j -ій ітерації знаходиться елемент x_i .



а)



б)

Рисунок 1 – Кластеризація матриці температур в умовних одиницях для 2-х і 3-х кластерів на тепловізійному зображенні: а) для 2-х кластерів, б) для 3-х кластерів

зображенні у області серця та грудної клітки, представлена на рисунку 1.

Для знаходження середньої температури у цільовій температурній зоні визначаються координати центрів кластерів по алгоритму Subtractive Clustering [17], що дає можливість виділити гомогенні температурні зони. Відповідно для сегментації тепловізійних зображень використовується алгоритм k -Means, який дає можливість досліджувати 4 кластери. Результати кластерного аналізу дають можливість виділити гомогенні

Кількість ітерацій D_j повторюється від визначення кількості кластерів $k=4$ до розрахунку нового центру кожного кластера $m_j(x_i)$ доти, поки визначені кластерні центри стануть стійкими до змін, тобто якщо на наступних ітераціях $j \rightarrow \infty$ до кластеру будуть потрапляти одні й ті самі температурні зони. За таких умов дисперсія всередині температурного кластера σ_j буде мінімізована, а дисперсія між сусідніми

кластерами (зонами) буде максимізована. Основним недоліком алгоритму *k*-Means є необхідність заздалегідь задавати кількість кластерів *k*, що може вплинути на результати обчислення середніх температур у цільовій температурній зоні, оскільки алгоритм є чутливим до розмірів кластерів та викидів. Проте алгоритм *k*-Means є простим у реалізації та швидким у обчисленні гомогенних температурних зон, що робить його привабливим для обчислення великих масивів температурних даних. Він дає можливість знаходити подібні структури даних, що є корисним для реалізації тепловізійного моніторингу в реальному часі.

Отже, поєднання тепловізійного методу та кластеризації методом *k*-Means дає можливість реалізувати автоматичне розділення зображення на ділянки з різною температурою або різними тепловими характеристиками. Зокрема алгоритм *k*-Means допомагає групувати пікселі тепловізійного зображення у кластери, виділяючи не тільки гомогенні температурні зони на поверхні об'єктів, а також гарячі точки з максимальною температурою на загальному температурному фоні. Моніторинг змін температури під час реабілітації у визначених гомогенних зонах дає можливість виявити локалізацію запальних процесів або порушення регіонального кровообігу в області серця, якщо абсолютна різниця температури перевищує значення $\pm 0,7^{\circ}\text{C}$ відносно середньої температури у цільовій температурній зоні.

Такий спосіб представлення тепловізійних зображень у вигляді температурної карти (матриці температур) та застосування до неї кластерного аналізу дає можливість описати розподіл температур в умовних одиницях, без використання калібрувальної формули, яка є оригінальною для кожної моделі тепловізора і використовується у алгоритмах оброблення теплових зображень для точного переведення значень температури у інтенсивність пікселів. Використання у методі кластерного аналізу умовних одиниць для розрахунку інтенсивності пікселів

зображення дає можливість порівнювати між собою температури на поверхні грудної клітки до і після операції, температуру між різними ділянками тіла, або між різними пацієнтами. Наприклад, діапазону температур $34^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$ для 8-бітного RGB-зображення відповідає умовна інтенсивність 120 – 210 од., що суттєво спрощує у клінічній практиці проведення порівняльного, кластерного і статистичного аналізу, навіть якщо з технічних причин не відомі реальні зміни температури у локальних точках на всій ділянці, але відомий загальний розподіл температур у зоні, який реєструється тепловізором.

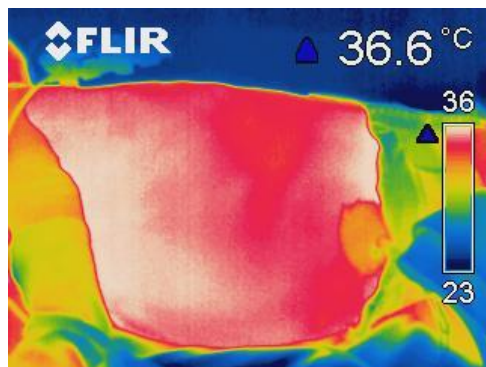
V. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Значення температури в цільовій зоні, які розраховуються за допомогою кластерного аналізу, є масштабованими показниками, що отримані з інтенсивності теплового потоку для інфрачервоного каналу тепловізора. Отримані значення не відповідають абсолютним значенням розподілу температури у градусах Цельсія, але використовуються для порівняльного аналізу між температурними зонами на поверхні грудної клітки. Первинні дані показали, що розподіл температури на поверхні грудної клітки людини є неоднорідним, але загалом температурне поле характеризується симетричністю та гомогенністю за відсутності патології легень та серця. Оскільки температура шкіри на поверхні грудної клітки залежить від близькості магістральних судин, м'язової маси та підшкірної жирової клітковини, найкращі результати тепловізійних досліджень у цій ділянці тіла можна очікувати у немовлят та дітей раннього віку, у яких міжреберні м'язи розвинені слабо, а основним дихальним м'язом є діафрагма.

Під час досліджень для проведення порівняльного аналізу було використано термограми пацієнтів з різними діагнозами, але з єдиним критерієм відбору пацієнтів – усі діти перебували на реабілітації під медичним наглядом після хірургічної операції на серці та мали дефект в зоні серця. Нижче представлено деякі дані безконтактних термографічних досліджень,

які проведено біомедичними інженерами у відділенні інтенсивної терапії новонароджених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні України «Охматдит»:

1. Пацієнт 1 (рис. 2): вік 10 місяців. Діагноз: дисфункція правого шлуночка, була потреба в пластиці аортального та мітрального клапанів, пацієнту робили ЕКМО, відстрочене закриття груднини. Пацієнту проведено пластику аортального та мітрального клапанів, замінено мітральний клапан серця на протез, усунуто фестрований дефект міжпередсердної перегородки 4 мм. Середня температура грудної клітки у області серця: 35.72°C або 158,64 од. Термограма пацієнта 1 та кластеризоване зображенням представлено на рисунку 2.



а)

венозне з'єднання (PAPVC) та LSVC (Left superior vena cava). Пацієнту проведено операцію з корекції PAPVC. Середня температура грудної клітки у області серця: 36.79°C або 198,82 од. Термограма пацієнта 4 та кластеризоване зображенням представлено на рисунку 5.

5. Пацієнт 5 (рис. 6): вік дитини 5 місяців. Діагноз: тетрада Фало, дефект атріовентрикулярної перегородки, дефект міжпередсердної перегородки. Пацієнту проведено операцію з корекції перегородки та тетради Фало. Середня температура грудної клітки у області серця: 37.20°C або 192,07 од. Термограма пацієнта 5 і кластеризоване зображенням представлено на рисунку 6.

Дослідження підтвердили основні



б)

Рисунок 2 – Пацієнт 1: а) Термограма пацієнта, б) кластеризоване зображення пацієнта

2. Пацієнт 2 (рис. 3): вік 1 тиждень. Діагноз: синдром гіпоплазії лівих відділів серця. Пацієнту проведено процедуру Норвуда, шунт Сано діаметром 5 мм. Середня температура грудної клітки у області серця: 37.22°C або 192,34 од. Термограма пацієнта 2 та кластеризоване зображенням представлено на рисунку 3.

3. Пацієнт 3 (рис. 4): вік 4 місяці. Діагноз: тетрада Фало, повний дефект атріовентрикулярної перегородки, вентрикулосептальний дефект, дефект міжпередсердної перегородки I та II. Пацієнт на етапі підготовки до операції. Середня температура грудної клітки у області серця: 36.79°C або 182,88 од. Термограма пацієнта 3 і кластеризоване зображенням представлено на рисунку 4.

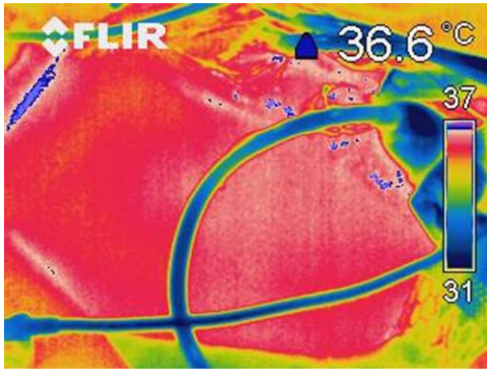
4. Пацієнт 4 (рис. 5): вік 1 рік 2 місяці. Діагноз: часткове аномальне легенево

особливості розподілу температури:

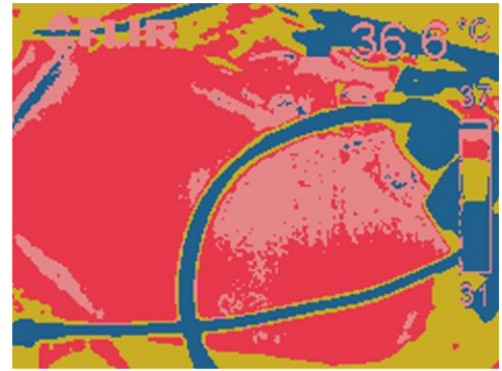
1. Найвищі температури реєструються в надключичних та пахвових ділянках;

2. Найнижчу температуру порівняно з навколишніми м'якими тканинами має ділянка груднини;

3. Температурні показники правої та лівої сторін грудної клітки за умови відсутності патологій приблизно однакові.

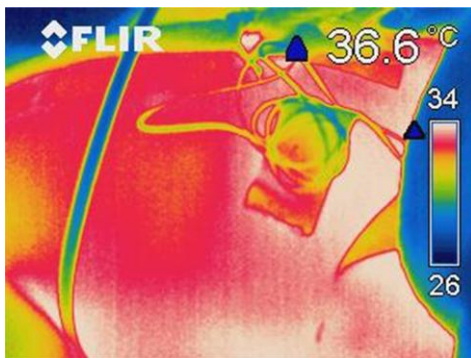


а)



б)

Рисунок 3 – Пацієнт 2: а) Термограма пацієнта, б) кластеризоване зображення пацієнта

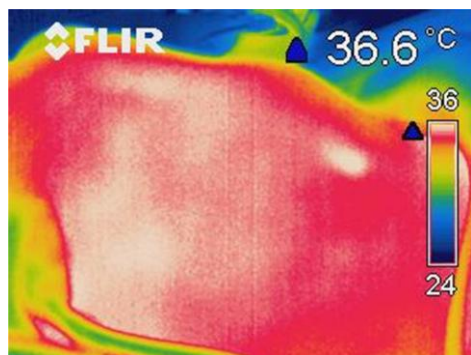


а)



б)

Рисунок 4 – Пацієнт 3: а) Термограма пацієнта, б) кластеризоване зображення пацієнта

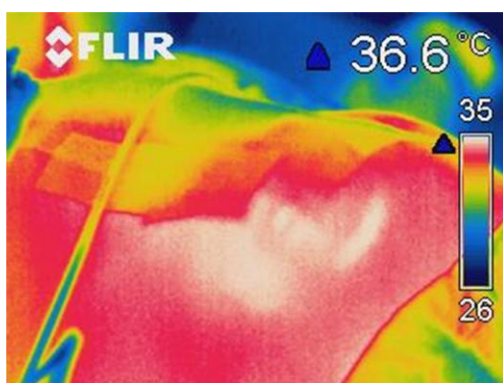


а)

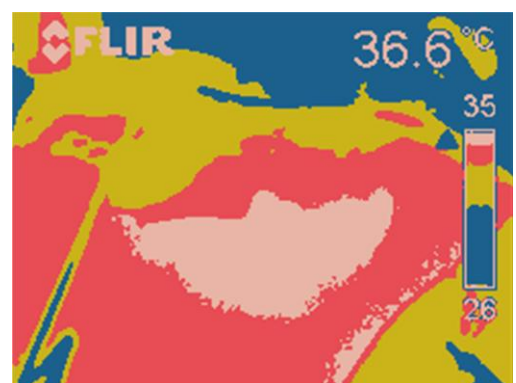


б)

Рисунок 5 – Пацієнт 4: а) Термограма пацієнта, б) кластеризоване зображення пацієнта



а)



б)

Рисунок 6 – Пацієнт 5: а) Термограма пацієнта, б) кластеризоване зображення пацієнта

Аналіз розподілу температур на поверхні грудної клітки у області серця показав значну варіацію середніх температур у визначених гомогенних температурних зонах залежно виду рівня складності операції та від віку пацієнтів. Значення середніх температур на поверхні грудної клітки в області серця у пацієнтів після хірургічних втручань представлено на рисунку 7.

зони на поверхні тіла, що дозволяє визначити області потенційного ризику запалень у післяопераційному періоді. Застосування дистанційної термографії під час тепловізійного обстеження дітей після хірургічних втручань на серці дасть можливість не тільки реалізувати безконтактний автоматичний моніторинг критично важливих змін у стані пацієнта, а також виявляти ділянки з підвищеною

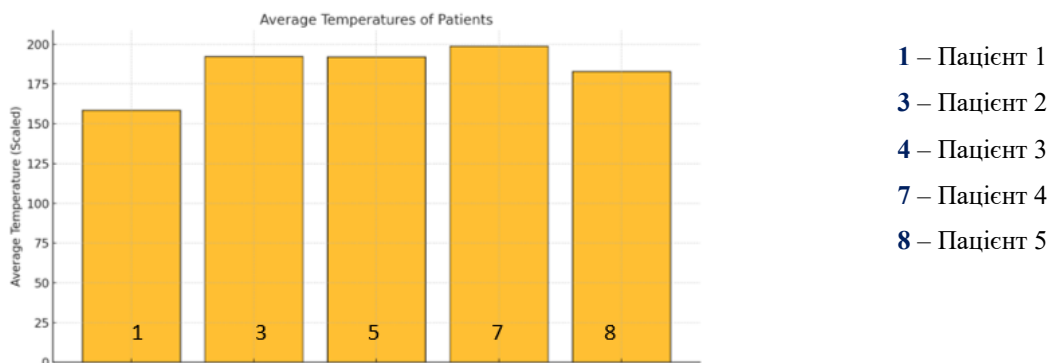


Рисунок 7 – Значення середніх температур у пацієнтів на поверхні грудної клітки в області серця

Застосування кластерного аналізу до результатів тепловізійних обстежень після хірургічних втручань на серці виявило, що у пацієнтів із складними вродженими вадами серця (наприклад, тетрада Фало у пацієнта 5) спостерігаються вищі температурні показники ($37,2^{\circ}\text{C}$ або 192,07 од.) у порівнянні з менш складними випадками ($35,7^{\circ}\text{C}$ – $36,7^{\circ}\text{C}$). Підвищення середньої температури у цільовій області на $0,5$ – $0,7^{\circ}\text{C}$ може свідчити про вищий рівень запальних процесів після операцій. Проведений кластерний аналіз достовірно підтвердив припущення, що локалізація високотемпературних зон ($37,1^{\circ}\text{C}$ і вище) у ключових регіонах грудної клітки практично співпадає з анатомічною локалізацією серцевих структур.

VI. ВИСНОВКИ

Представлені результати тепловізійних обстежень дітей показали, що термографічний метод дослідження у поєднанні з кластерним аналізом є важливим інструментом для оцінки стану пацієнтів після хірургічного втручання, особливо у новонароджених та дітей раннього віку. Застосування кластерного аналізу дає можливість виявити гомогенні температурні

(гіпертермія) або зниженою (гіпотермія) температурою, що може достовірно свідчити про запальні процеси та судинні зміни або новоутворення.

У перспективі використання багатофакторного аналізу дасть можливість підвищити достовірність діагностики та вдосконалити протокол медичного догляду за новонародженою дитиною у період реабілітації після хірургічних втручань на серці та судинах.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі автори, які мають відношення до рукопису, дали згоду на публікацію цієї праці.

ORCID ID та внесок авторів.

0000-0002-0424-3021 (A, B, D) Yaroslav Zabilo

0000-0001-8836-4658 (D, E, F) Vladyslav Shlykov

A – концепція та дизайн роботи, B – пошук матеріалів, C – аналіз існуючих досліджень, D – написання статті, E – критичний огляд статті, F – остаточне затвердження статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Mazurin V. Ya. Medical Thermography. Springer Shtiintsa, 1984. – 147 p.
2. Sharif M. Single Image Face Recognition Using Laplacian of Gaussian and Discrete Cosine Transforms / M. Sharif, S. Mohsin // The International Arab Journal of Information Technology, 2012. – Vol. 9. – Iss. 6. – P. 562–570.
3. Коваленко М. М. Медико-технічні аспекти застосування моніторингу дихання пацієнтів у клінічній практиці // М. М. Коваленко, О. А. Кутяк, В. О. Лопата // Фізіологічний журнал, 2010. – Т.50. – № 3. – С. 84–88.
4. Данилова В. А., Шликов В. В. Застосування теплобачення у діагностиці судинних патологій / Електроніка та зв'язок. К.: 2014. – Т. 19. – №5 (82). – С. 73–75. – Access mode: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/11021>
5. Jouhara, H., & Axcell, B. P. The use of infrared thermography for the study of flow phenomena in heat pipes. 2009.
6. Usamentiaga, R., et al. Infrared thermography for temperature measurement and non-destructive testing. 2014.
7. Dziuda, L., et al. Monitoring respiration and cardiac activity using fiber Bragg grating-based sensors. 2012.
8. Maldague, X. Theory and practice of infrared technology for non-destructive testing. 2001.
9. Ring, E. F. J., & Ammer, K. Infrared thermal imaging in medicine. 2012.
10. Vollmer, M., & Möllmann, K. P. Infrared thermal imaging: Fundamentals, research and applications. 2010.
11. Renkielska, A., et al. The use of infrared thermography in studies of thermal properties of the skin. 2006.
12. Usamentiaga, R., et al. Advancements in infrared thermography for medical applications. 2015.
13. Jones, B. F. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. 1998.
14. Lahiri, B. B., et al. Medical applications of infrared thermography: A review. 2012.
15. Boychenko, A. D., Gonchar, M. A., Senatorova, A. V. (2015). Динаміка середнього тиску в легеневій артерії у новонароджених в неонатальному періоді. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 5(3(17)), 30–34. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.V3.17.2015.4>
16. Kotovskiy V. I., Shlykov V. V., Danilova V. A. Processing of thermographic images of the open heart. Bulletin of Polotsk State University. Series C: Fundamental Sciences, 2017. – No. 4. – P. 28–34. – Access mode: <https://journals.psu.by/fundamental/article/view/3480>
17. Бугаєв Л.М. Аналіз систем в умовах невизначеності. Навчальний посібник [Електронний ресурс] : навчальний посібник для здобувачів ступеня магістра, за освітньою програмою «Технічні та програмні засоби автоматизації» спеціальності 151 Автоматизація та комп'ютерно-інтегровані технології / КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад.: Л. М. Бугаєва, С. В. Плашихін. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. – 80 с. <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/55683>
18. Adam Coates and Andrew Y. Ng. Learning Feature Representations with K-means / Originally published in: G. Montavon, G. B. Orr, K.-R. Muller (Eds.), Neural Networks: Tricks of the Trade, 2nd edn, Springer LNCS 7700, 2012. – Access mode:

https://web.archive.org/web/20150621073741/http://www.cs.stanford.edu/~acoates/papers/coatesng_nntot2012.pdf

REFERENCES

- [1] Mazurin V. Ya. Medical Thermography. Springer Shtiintsa, 1984. – 147 p.
- [2] Sharif M. Single Image Face Recognition Using Laplacian of Gaussian and Discrete Cosine Transforms / M. Sharif, S. Mohsin // The International Arab Journal of Information Technology, 2012. – Vol. 9. – Iss. 6. – P. 562–570.
- [3] Kovalenko M. M. Medical and technical aspects of the application of patient breathing monitoring in clinical practice // M. M. Kovalenko, O. A. Kutyak, V. O. Lopata // Physiological Journal, 2010. – T.50. – No. 3. – P. 84–88.
- [4] Danilova V. A., Shlykov V. V. Application of thermography in the diagnosis of vascular pathologies / Electronics and Communications. K.: 2014. - Vol. 19. - No. 5 (82). – pp. 73–75.
- [5] Jouhara, H., & Axcell, B. P. The use of infrared thermography for the study of flow phenomena in heat pipes. 2009.
- [6] Usamentiaga, R., et al. Infrared thermography for temperature measurement and non-destructive testing. 2014.
- [7] Dziuda, L., et al. Monitoring respiration and cardiac activity using fiber Bragg grating-based sensors. 2012.
- [8] Maldague, X. Theory and practice of infrared technology for non-destructive testing. 2001.
- [9] Ring, E. F. J., & Ammer, K. Infrared thermal imaging in medicine. 2012.
- [10] Vollmer, M., & Möllmann, K. P. Infrared thermal imaging: Fundamentals, research and applications. 2010.
- [11] Renkielska, A., et al. The use of infrared thermography in studies of thermal properties of the skin. 2006.
- [12] Usamentiaga, R., et al. Advances in infrared thermography for medical applications. 2015.
- [13] Jones, B. F. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. 1998.
- [14] Lahiri, B. B., et al. Medical applications of infrared thermography: A review. 2012.
- [15] Boychenko, A. D., Gonchar, M. A., Senatorova, A. V. Dynamics of mean pulmonary artery pressure in newborns in the neonatal period. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine, 5(3(17)), 2015. – P. 30–34.
- [16] Kotovskiy V. I., Shlykov V. V., Danilova V. A. Processing of thermographic images of the open heart. Bulletin of Polotsk State University. Series C: Fundamental Sciences, 2017. – No. 4. – P. 28–34.
- [17] Bugaev L.M. Analysis of systems under uncertainty. Textbook: a textbook for master's degree applicants, according to the educational program "Technical and software tools for automation" specialty 151 Automation and computer-integrated technologies / Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute; Compiled by L. M. Bugayeva, S. V. Plashykhin. – Kyiv: Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, 2022. – 80 p.
- [18] Adam Coates and Andrew Y. Ng. Learning Feature Representations with K-means / Originally published in: G. Montavon, G. B. Orr, K.-R. Muller (Eds.), Neural Networks: Tricks of the Trade, 2nd edn, Springer LNCS 7700, 2012.

UDC 004.9:616.1–616.7

CLUSTER ANALYSIS OF THERMAL SCANNING RESULTS OF CHILDREN AFTER CARDIAC SURGERY

Vladyslav Shlykov

v.shlykov@kpi.ua

Yaroslav Zabilo

yarzab55@gmail.com

*Department of Biomedical Engineering
National Technical University of Ukraine
“Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”
Kyiv, Ukraine*

Abstract – The paper presents the results of cluster analysis of thermal imaging examinations of children after cardiac surgery, which confirms the diagnostic capabilities of using the thermographic method for monitoring medical complications and the general condition of young children. It is shown that the analysis of the temperature field distribution in the heart and chest area after surgical intervention makes it possible to determine significant temperature gradients in the thermal profile of the chest. The results of thermal imaging examinations demonstrate the importance of implementing the thermography method for assessing the condition of patients after operations. It is shown that the combination of the thermal imaging method and clustering by the k-Means method makes it possible to implement automatic image separation into areas with different temperatures or different thermal characteristics. In particular, studies have shown that patients with complex congenital heart defects have an increase in temperature up to 7.20°C or 192.07 units. by the k-Means method in comparison with less complex cases of cardiac surgery, when the average temperature on the surface of the chest in the heart area is 35.7°C - 36.7°C. Using cluster analysis of the obtained thermographic images in the heart and chest area makes it possible to assess the temperature distribution on the patient's body surface for early detection of complications. For example, the cluster analysis performed reliably confirmed that the localization of high-temperature zones with an average temperature in the center of the cluster of 37.1°C and above practically coincides with the anatomical localization of cardiac structures.

Keywords – thermography, thermal imaging, cardiovascular surgery, temperature distribution, image processing, cluster analysis.

УДК 616.12-073.97

DOI: 10.20535/2026.2(22).360278

ПРОБЛЕМА ВАЗОВАГАЛЬНИХ СИНКОПЕ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ: ВІД ФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО БІОІНЖЕНЕРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ МОНІТОРИНГУ ТА ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Єгоров Роман Євгенович¹

r.yehorov-fbmi26@iit.kpi.ua

Сичик Марина Михайлівна^{1,2}

sychykmm@gmail.com

¹Кафедра біомедичної інженерії

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

м. Київ, Україна

²Відділення лікування складних аритмій з рентген-операційною

Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та

спадкової патології імені Миколи Амосова НАМН України,

м. Київ, Україна

Анотація – У сучасній медицині з 2020-х років відбувається радикальна зміна парадигми лікування вазовагальних синкопальних станів (ВВС). Замість традиційної імплантації штучних водіїв ритму для купірування пауз у роботі серця, передові дослідження фокусуються на методах безпосереднього впливу на вегетативну нервову систему. Поряд із хірургічними інноваціями, такими як кардіонейроабляція парасимпатичних гангліїв у порожнині серця, стрімко розвивається консервативний напрямок ерготерапевтичного профілю. У цьому контексті областю дослідження даної роботи є інтеграція біоінженерних пристроїв моніторингу фізіологічних параметрів та цілеспрямованої фізичної терапії, що безпосередньо впливає на патогенез ВВС та нервову систему.

На даному етапі у статті представлено комплексний огляд та аналіз вправ і методів фізичної терапії з урахуванням складних механізмів кардіогемодинаміки. Розвиток синкопе, зокрема індукованих навантаженнями, розглядається як критичний збій автоматичного керування. Обґрунтовано провідну патогенетичну роль рефлексу Бецьольда-Яриша та феномену «систоличної порожнечі» у ранній пост-навантажувальний період, спричиненого деактивацією скелетно-м'язової помпи на тлі високої залишкової скоротливості міокарда. Систематизовано немедикаментозні стратегії відновлення автономного балансу: ізометричні маневри протитиску як біомеханічні компенсатори для підвищення периферичного опору, а також тренувальні протоколи і йога-терапія як інструменти довгострокової вагальної нейромодуляції.

Для об'єктивізації впливу цих методів на нервову систему особливий акцент зроблено на застосуванні цифрової обробки біомедичних сигналів. Висвітлено потенціал алгоритму фазово-випрямленого усереднення (PRSA) для обчислення децелераційної здатності серця (DC). Доведено, що показник DC понад 7,5 мс є кількісним предиктором парасимпатичної гіперактивності. Це створює надійне підґрунтя для розробки портативних систем моніторингу, здатних генерувати тригери для запобігання пресинкопе, що робить процес фізичної терапії безпечним. Зазначено, що проведений теоретичний аналіз слугує базою для подальших досліджень, які будуть присвячені клінічній апробації запропонованих ерготерапевтичних методів та протоколів фізичної терапії.

Ключові слова: вазовагальні синкопальні стани, фізична терапія, рефлекс Бецьольда-Яриша, вегетативна дисфункція, маневри протитиску, йога-терапія, телеметричний моніторинг, цифрова обробка сигналів, децелераційна здатність серця, алгоритм PRSA, медичні IoT-системи, біоінженерія.

I. ВСТУП

Транзиторна втрата свідомості, або синкопе, залишається однією з найскладніших проблем сучасної кардіології та біомедичної інженерії. Підступність цієї патології полягає в її прихованому характері: у стані фізіологічного спокою вегетативна нервова система пацієнта може функціонувати цілком нормально, надійно маскуючи латентний дисбаланс. Ця «спляча» проблема маніфестує лише під впливом специфічних провокативних факторів, найпотужнішим з яких є інтенсивне фізичне навантаження та, особливо, його раптове припинення. Саме в такі моменти екстремального гемодинамічного стресу виявляється неспроможність регуляторних механізмів підтримувати адекватний кровообіг, що дозволяє клініцистам та інженерам зафіксувати наявність патології[1].

Патофізіологічним підґрунтям таких вазовагальних синкопальних станів (ВВС) виступає рефлекс Бецольда-Яриша. Під час різкої зупинки роботи скелетних м'язів («м'язової помпи») виникає специфічний феномен «систоличної порожнечі» — критичне зниження венозного повернення на тлі високої залишкової скоротливості міокарда. Це створює механічне подразнення внутрішньосерцевих рецепторів, провокуючи парадоксальну відповідь центральної нервової системи у вигляді масивного парасимпатичного удару, що неминуче призводить до раптової гіпотензії та церебральної ішемії.

Глибоке розуміння цих прихованих тригерів визначає сучасний вектор фізичної терапії[1]. Оскільки медикаментозна терапія часто є недостатньою, на перший план виходять немедикаментозні біомеханічні стратегії. До них належать ізометричні маневри протитиску для негайного механічного відновлення периферичного судинного опору в момент продрому, а також спеціалізовані тренувальні протоколи та йога-терапія для довгострокової

нейромодуляції та підвищення базового вагального тону.

Однак ефективне управління цим прихованим ризиком неможливе без інноваційних засобів телеметричного контролю. З розвитком методів цифрової обробки біомедичних сигналів з'явилася можливість ідентифікувати наближення критичного стану ще до появи перших клінічних симптомів. Безперервний аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) та математичний розрахунок децелераційної здатності серця (*DC*) дозволяють кількісно оцінити парасимпатичну збудливість у реальному часі[2]. Інтеграція цих предиктивних алгоритмів у портативні IoT-системи відкриває нові горизонти у моніторингу, дозволяючи вчасно розпізнати приховану загрозу та автоматично запобігти гемодинамічному колапсу під час реабілітаційного процесу.

У сучасній медицині, починаючи з 2020-х років, активно досліджується новий підхід до лікування вазовагального синкопе. Традиційно для запобігання епізодам синкопе, що супроводжуються паузами в роботі серця, застосовується імплантація штучного водія ритму. Однак у сучасних дослідженнях розглядаються альтернативні методи лікування, спрямовані на безпосередній вплив на автономну нервову систему. Одним із таких підходів є кардіонейроабляція — метод катетерної абляції парасимпатичних гангліїв у порожнині серця, що дозволяє модифікувати вагусні впливи на серцевий ритм.

Паралельно розвивається напрямок немедикаментозної терапії, зокрема фізичної терапії та ерготерапії, спрямованих на вплив на механізми розвитку вазовагального синкопе. Такі методи включають спеціалізовані вправи та тренувальні протоколи, які впливають на регуляцію автономної нервової системи та можуть зменшувати частоту синкопальних епізодів.

Саме цей напрямок є предметом дослідження даної роботи — застосування біоінженерних пристроїв для моніторингу фізіологічних параметрів людини у поєднанні з методами фізичної терапії, спрямованими на патогенетичні механізми вазовагального синкопе.

На даному етапі дослідження проведено огляд та аналіз існуючих вправ і методів фізичної терапії, які впливають на автономну нервову систему з урахуванням патогенезу вазовагального синкопе. Подальші етапи роботи передбачають експериментальну апробацію запропонованих методів фізичної терапії з використанням засобів біоінженерного моніторингу фізіологічних показників.

II. МЕТА РОБОТИ

Метою даної роботи є комплексний аналіз патофізіологічних механізмів розвитку вазовагальних синкопальних станів при інтенсивних фізичних навантаженнях, а також систематизація сучасних підходів до немедикаментозної фізичної терапії пацієнтів із вегетативною дисфункцією. Ключовим завданням виступає наукове та інженерне обґрунтування необхідності впровадження інноваційних технологій цифрового телеметричного моніторингу у клінічну практику. Зокрема, досліджується використання показника децелераційної здатності серця (DC) для превентивного контролю вегетативного балансу та запобігання гемодинамічним колапсам.

III. ВАЗОВАГАЛЬНІ СИНКОПЕ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ: ПАТОФІЗІОЛОГІЯ, ТЕЛЕМЕТРИЧНИЙ МОНІТОРИНГ ТА ПІДХОДИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

3. Біомеханіка та патофізіологія вазовагальних синкопе

3.1 Гідродинамічні фактори та барорефлекторна регуляція

Для розуміння патогенезу ВВС необхідно розглянути гідродинамічні процеси, що відбуваються в кровноносному руслі при зміні положення тіла та фізичній активності. Відповідно до законів гідростатики [2], при переході у вертикальне положення гравітаційний фактор зумовлює збільшення гідростатичного тиску у венозних судинах нижніх кінцівок, що призводить до депонування 500–800 мл крові у венозних резервуарах із високою ємністю. Відповідно до рівняння Старлінга для транскапілярного обміну:

$$J_v = K_f \cdot [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)], \quad (3.1)$$

де J_v — швидкість транскапілярної фільтрації (об'ємний потік рідини через стінку судини), K_f — коефіцієнт капілярної фільтрації (що визначається гідравлічною провідністю мембрани та площею поверхні капілярів), P_c — гідростатичний тиск крові всередині капіляра (який є головною силою, що виштовхує рідину назовні в інтерстицій), P_i — гідростатичний тиск інтерстиціальної рідини (що механічно протидіє виходу плазми), σ — коефіцієнт відбиття (що характеризує здатність капілярної стінки утримувати великі білкові молекули всередині судини), π_c — колоїдно-осмотичний або онкотичний тиск плазми крові (який утримує або втягує рідину всередині судини), π_i — онкотичний тиск інтерстиціальної рідини (який сприяє витягуванню рідини з капіляра).



Рисунок 1 — Схема трансапілярного обміну рідини (сили Старлінга)[1].

У цій біомеханічній системі різниця тисків $P_c - P_i$ формує гідростатичний градієнт, що сприяє фільтрації рідини з капіляра, тоді як градієнт $\pi_c - \pi_i$ створює онкотичну протидію, спрямовану на її реабсорбцію[2].

В умовах вертикального положення тіла та інтенсивного фізичного навантаження гравітаційний фактор і масивна вазодилатація робочих м'язів призводять до різкого зростання капілярного гідростатичного тиску (P_c) у судинах нижніх кінцівок. Відповідно до наведеного рівняння, це порушує баланс сил Старлінга: гідростатичний тиск значно перевищує онкотичний, що критично посилює ультрафільтрацію плазми ($J_v > 0$) в інтерстиціальний простір.

Таке масивне пропотівання рідини в тканини додатково та стрімко знижує ефективний об'єм циркулюючої крові (ОЦК). Зниження ОЦК зменшує венозне повернення до правого передсердя та кінцево-діастолічний об'єм (КДО) шлуночків. Відповідно до закону Франка-Старлінга, це призводить до транзиторного зниження ударного об'єму (УО) та загального серцевого викиду[3].

Організм намагається компенсувати цей гострий гідродинамічний дефіцит через активацію барорецепторів дуги аорти та

каротидного синуса. Зниження розтягнення цих механорецепторів зменшує аферентну імпульсацію до ядра одиночного шляху (*Nucleus Tractus Solitarius, NTS*) довгастого мозку, що призводить до зняття гальмівного впливу на симпатичні центри. Результатом є компенсаторна тахікардія та системна вазоконстрикція, що тимчасово забезпечують підтримку артеріального тиску перед можливою маніфестацією рефлексу Бецоляда-Яриша.

3.2 Рефлекс Бецоляда-Яриша як помилка системи керування

Патофізіологічною основою ВВС є гіперреактивність та спотворення описаного вище компенсаторного механізму, що відомо як рефлекс Бецоляда-Яриша (модель Шарпі-Шафера). В умовах інтенсивного фізичного навантаження, особливо на тлі дегідратації, дефіцит венозного повернення досягає критичних значень. При цьому симпатична нервова система генерує надпотужний інотропний сигнал для підтримки серцевого викиду.

Виникає біомеханічний конфлікт: міокард лівого шлуночка скорочується з максимальною силою, але його порожнина практично порожня[4]. Це призводить до екстремальної механічної деформації стінок міокарда, яка подразнює немієлінізовані C-волокна (механотрансдюсери), локалізовані переважно в нижньо-задній стінці. Ці рецептори, що в нормі реагують на патологічне перерозтягнення (наприклад, при серцевій недостатності), генерують масивний потік аферентних імпульсів, який по блукаючому нерву (*Nervus Vagus*) надходить до *NTS*.

Процесорний центр (*NTS*) помилково інтерпретує цю високочастотну імпульсацію як сигнал про небезпечне гідростатичне перевантаження системи (ніби тиск занадто високий). У відповідь запускається потужний захисний алгоритм — інвертована керуюча команда, яка реалізується через два взаємопов'язані патологічні механізми. Першим із них є

вазодепресорна реакція, що характеризується раптовим та глибоким пригніченням еферентної симпатичної активності, втратою тонуусу резистивних судин та стрімким падінням загального периферичного опору судин (ЗПОС). Одночасно з цим запускається кардіоінгібіторна ланка у вигляді масивного сплеску парасимпатичної активності через стимуляцію мускаринових *M2*-рецепторів синусового та атріовентрикулярного вузлів. Це індукує важку брадикардію або навіть транзиторну асистолію[2, 4]. Сукупність цих двох факторів — раптової вазодилатації та критичного падіння частоти серцевих скорочень — призводить до неминучого колапсу гемодинаміки, критичного падіння церебральної перфузії та втрати свідомості.

етап є критичним гемодинамічним вікном, оскільки серцево-судинна система все ще налаштована на забезпечення високого серцевого викиду, тоді як біомеханічна підтримка кровообігу зникає. Головним чинником розвитку гемодинамічної нестабільності в цей період виступає раптова деактивація скелетно-м'язової помпи[4].

Під час виконання інтенсивних динамічних вправ (наприклад, бігу або їзди на велосипеді) ритмічні фазові скорочення великих м'язових груп нижніх кінцівок, зокрема литкових м'язів (*m. gastrocnemius*, *m. soleus*) та м'язів стегна, функціонують як надзвичайно потужний додатковий насос екстракардіального походження, який у фізіологічній літературі часто називають «периферичним серцем». Необхідність існування такого біомеханічного компенсатора зумовлена тим, що присмоктувальної сили правого передсердя та залишкового рушійного тиску в капілярному руслі (*vis a tergo*) абсолютно недостатньо для ефективного повернення венозної крові проти вектора сили земного тяжіння у вертикальному положенні тіла. В процесі локомоції скелетні м'язи, що скорочуються (фаза м'язової систоли), здійснюють інтенсивну ритмічну компресію стінок глибоких магістральних вен, які щільно обмежені жорсткими м'язово-фасціальними футлярами. Цей зовнішній механічний тиск призводить до різкого локального зростання внутрішньосудинного тиску, що силоміць виштовхує значні об'єми венозної крові у проксимальному напрямку, ближче до центрального кровотоку.



Рисунок 2 — Схема патофізіологічного механізму рефлексу Бецьольда-Яриша. Наведено послідовність етапів рефлексу: від активації механорецепторів лівого шлуночка при його зниженому наповненні (1, Стимул), передачі сигналу блукаючим нервом (2, Аферентний шлях), його центральної обробки (3), до кінцевої вазомоторної та кардіоінгібіторної відповіді (4, 5), що призводить до брадикардії, гіпотензії та потенційно до синкопе[2].

4. Гемодинамічна нестабільність у фазі рекуперації

4.1 Деактивація «м'язової помпи»

Найвищий ризик збою вегетативних регуляторних систем спостерігається не під час самого фізичного навантаження, коли всі компенсаторні механізми працюють на максимальній потужності, а у фазі раннього відновлення (рекуперації). Цей перехідний

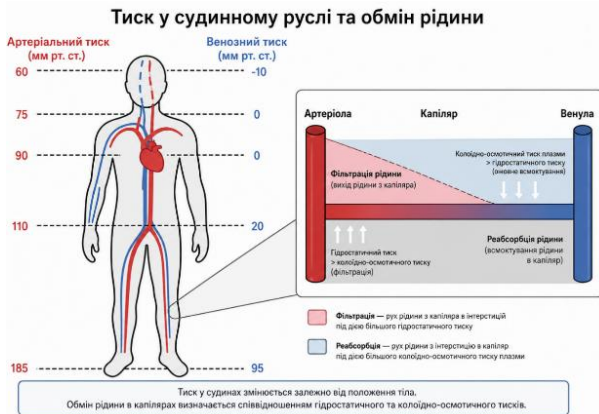


Рисунок 3 — Розподіл гідростатичного тиску в судинному руслі та механізм транскапілярного обміну рідини. Ліворуч продемонстровано вплив гравітаційного фактора на артеріальний та венозний тиск у вертикальному положенні тіла. Праворуч наведено схему Старлінга, що ілюструє процеси фільтрації та реабсорбції рідини в капілярі, які визначаються співвідношенням гідростатичного тиску крові та колоїдно-осмотичного тиску плазми[3].

Вирішальну роль у забезпеченні саме антеградного, тобто виключно односпрямованого руху крові відіграє унікальна архітектоніка венозної системи нижніх кінцівок, яка характеризується наявністю густої мережі надійних двостулкових венозних клапанів. Ці сполучнотканинні ендотеліальні структури розділяють венозну магістраль на окремі ізольовані сегменти і миттєво змикаються при найменшій спробі ретроградного (зворотного) потоку крові вниз під дією гравітації у фазу розслаблення м'язів (фазу м'язової діастолі) [5]. Більше того, під час розслаблення м'яза в ізольованому венозному сегменті виникає ефект присмоктування (локальний від'ємний тиск), що сприяє активній аспірації крові з поверхневих вен у глибокі через систему комунікантних (перфорантних) вен. Таким чином, завдяки ідеальній синхронізації м'язових скорочень та клапанного апарату, цей механізм здатний вкрай енергоефективно долати високий гідростатичний стовп крові. Це гарантує стабільно високе венозне повернення, забезпечує адекватне переднавантаження

шлуночків (високий кінцево-діастолічний об'єм) та суттєво знижує енергетичне навантаження безпосередньо на міокард під час фізичного стресу[6].

4.2 Феномен «систолическої порожнечі» та симпатовагальна ко-активація

Це забезпечує стабільно високе венозне повернення, що є критично важливим для підтримання адекватного переднавантаження та ударного об'єму серця в умовах підвищеної потреби організму в кисні.

Однак при раптовому припиненні роботи (наприклад, у разі різкої повної зупинки після інтенсивного бігу) цей життєво важливий допоміжний насос миттєво вимикається. Ситуація катастрофічно ускладнюється наявністю так званої пост-робочої гіперемії — вираженої залишкової вазодилатації судин м'язової тканини[4, 5]. Справа в тому, що під час активної роботи в м'язах накопичується значна кількість локальних метаболітів (молочна кислота, іони водню, аденозин, вуглекислий газ), які разом із підвищенням локальної температури тканин біохімічно утримують прекапілярні сфінктери та артеріоли у максимально розширеному стані. Саме ця деформація виступає потужним нефізіологічним тригером для масивної активації внутрішньосерцевих С-волокон.



Рисунок 4 — Біомеханіка феномену «систолическої порожнечі». Схематичне зображення гіперконтракильності лівого шлуночка на тлі гострого дефіциту венозного повернення, що призводить до механічної деформації міокарда та подразнення аферентних С-волокон[4].

Виникає небезпечний гемодинамічний дисбаланс: потужний артеріальний приплив крові до нижніх кінцівок продовжується, але механізм ефективного відведення цієї крові назад до серця повністю зникає. Під безперешкодною дією сили тяжіння кров масивно депонується у венозному (ємнісному) руслі нижніх кінцівок та органів малого таза.

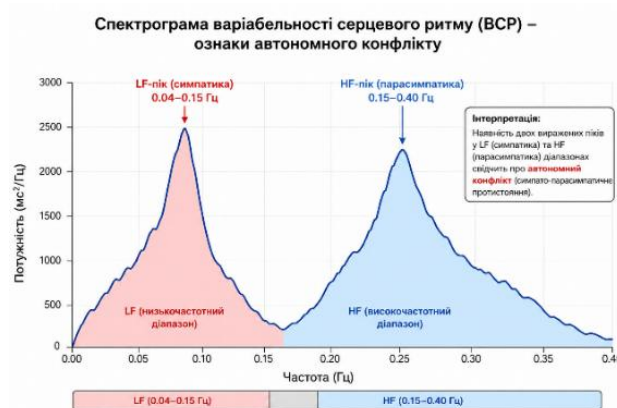


Рисунок 5 — Спектрограма ВСР при симпатовагальній ко-активації. Спектральний аналіз серцевого ритму у продромальний період демонструє одночасне високоамплітудне напруження низькочастотного (LF) та високочастотного (HF) контурів вегетативної регуляції[5].

Це призводить до блискавичного падіння ефективного об'єму циркулюючої крові, екстремального зниження тиску наповнення правого шлуночка та критичного падіння загального серцевого викиду, що формує ідеальне фізіологічне підґрунтя для активації парадоксального рефлексу Бецоляда-Яриша[6].

5. Біомеханічні та нейромодулюючі стратегії терапії

Історично першою лінією профілактики вазовагальних синкопе (ВВС) вважалася емпірична фармакотерапія. Традиційно застосовувалися препарати різних фармакологічних груп, зокрема бета-адреноблокатори (з метою зниження симпатичної гіперконтрактильності міокарда та запобігання механічній активації С-волокон) та альфа-агоністи, такі як

міододрин (для штучного підвищення загального периферичного опору судин).

Однак масштабні клінічні дослідження виявили фундаментальний недолік суто медикаментозного підходу, пов'язаний із самою природою патології. Проблема полягає в епізодичному (пароксизмальному) характері ВВС: гемодинамічний зрив виникає раптово і триває лічені хвилини, тоді як дія медикаментозних препаратів є безперервною[5, 7].

Ця невідповідність призводить до того, що пацієнт змушений терпіти системну дію ліків 24 години на добу заради запобігання короткочасному епізоду. Як наслідок, виникають серйозні побічні ефекти: бета-блокатори посилюють базову брадикардію, викликають хронічну втому та різко знижують толерантність до фізичних навантажень (що є критично неприйнятним у спортивній медицині), а вазопресори (міододрин) здатні провокувати небезпечну артеріальну гіпертензію в положенні лежачи[5].

З огляду на низьку довгострокову ефективність та високий відсоток відмови пацієнтів від медикаментозної терапії, сучасна медична парадигма здійснила концептуальний зсув. Фокус уваги змістився з пасивного хімічного пригнічення фізіологічних реакцій на проактивні, динамічні стратегії управління ризиками.

На перший план вийшли методи немедикаментозної фізичної та нейромодулюючої терапії, які спрямовані не на блокування рецепторів, а на природне тренування та відновлення власних барорефлекторних контурів пацієнта.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика медикаментозної терапії та біоінженерно-реабілітаційного підходу до управління ВВС[5].

Критерій порівняння	Традиційна фармакотерапія (бета-блокатори, міодарин)	Біоінженерна та фізична реабілітація (ФМП, йога, IoT-моніторинг)
Характер впливу	Постійний (безперервна системна дія хімічних агентів)	Динамічний, епізодичний (застосування лише за потреби)
Механізм дії	Штучне блокування рецепторів або стимуляція вазоконстрикції	Тренування барорефлексу, механічне підвищення венозного повернення
Толерантність до навантажень	Суттєво знижується (через обмеження максимальної ЧСС)	Підвищується (адаптація до ортостатичного стресу)
Ризик побічних ефектів	Високий (гіпотензія/гіпертензія, брадикардія, втома)	Мінімальний (можлива лише м'язова втома від маневрів)
Роль пацієнта	Пасивна (прийом препаратів)	Активна (самоконтроль, дихальні практики, виконання ФМП за сигналом пристрою)

Сучасний алгоритм гармонійно поєднує біомеханічні маневри, поструральні тренування та новітні розробки в галузі біомедичної інженерії. Останні дозволяють замінити постійну системну дію ліків на прецизійний цифровий моніторинг вегетативного статусу, що забезпечує можливість застосування фізичних компенсаторів виключно в момент реальної загрози (*just-in-time intervention*) [6].

5.1 Механічні маневри протитиску (ФМП)

Фізичні маневри протитиску розглядаються сучасною медициною як метод першої лінії та ключовий елемент невідкладної поведінкової терапії. Вони діють як зовнішній механічний стабілізатор гемодинаміки, що застосовується пацієнтом самостійно у фазі продрому, тобто при появі перших суб'єктивних ознак пресинкопального стану[7]. Суть цих маневрів полягає у цілеспрямованому інтенсивному ізометричному скороченні великих м'язових мас, що досягається шляхом виконання специфічних рухів, таких як схрещування ніг із максимальним напруженням м'язів стегон, сідниць та черевного преса, сильне стискання кистей рук у замок із розведенням ліктів (маневр Єндрассіка), або ж глибоке присідання навпочіпки.

Вплив положення тіла на венозне повернення та вегетативний баланс



Рисунок 6 — Фізичні маневри при непритомності. Продемонстровано ізометричні вправи, що застосовуються для невідкладного механічного підвищення венозного повернення у продромальний період[6].

Біомеханічний та електрофізіологічний ефект ФМП є багатокомпонентним і спрямований на негайне переривання патологічної рефлекторної дуги. Насамперед, ізометричне напруження створює потужну примусову механічну компресію венозних ємностей, особливо в ділянці спланхнічного басейну та нижніх кінцівок. Це призводить до миттєвого автотрансфузійного ефекту — масивного виштовхування депонованої крові в центральне русло, що стрімко підвищує об'єм венозного повернення та відновлює адекватне переднавантаження правого шлуночка. Одночасно з цим механічна компресія артеріальних судин у працюючих м'язах зумовлює різке збільшення загального периферичного опору судин (ЗПОС), що перешкоджає подальшому падінню артеріального тиску. Крім того, саме по собі інтенсивне м'язове напруження генерує потужний рефлекторний симпатичний викид (так званий "м'язовий рефлекс")[8]. Ця компенсаторна симпатична активація діє як фізіологічний антагоніст, агресивно пригнічуючи парасимпатичну гіперактивність блукаючого нерва, тим самим усуваючи кардіоінгібіторну ланку ВВС. Численні клінічні дослідження підтверджують, що своєчасне та правильне

застосування ФМП здатне ефективно зупинити розвиток рефлексу Бецоляда-Яриша на ранніх етапах, відновити церебральну перфузію та запобігти повній втраті свідомості.

5.2 Автономна нейромодуляція: Йога-терапія та протокол Фу-Левіна

Для довгострокової модифікації автономного профілю та підвищення загальної толерантності організму до ортостатичного стресу застосовуються спеціалізовані тренувальні протоколи. Найбільш науково обґрунтованим у цьому контексті є протокол Фу-Левіна (*Fu-Levine*), який базується на фундаментальних принципах поступового збільшення гравітаційного навантаження на серцево-судинну систему[9]. На початкових етапах терапії тренування проводяться виключно у горизонтальному або сидячому положенні, що включає регулярні заняття на горизонтальному велоергометрі, плавання або веслування. Такий підхід повністю виключає патологічне венозне депонування крові в нижніх кінцівках під час м'язової роботи. Це створює ідеальні гемодинамічні умови для інтенсивного тренування серцевого м'яза без найменшого ризику провокації пресинкопальних станів. Фізіологічним наслідком таких регулярних тренувань є індукована експансія об'єму плазми крові та розвиток здорової ексцентричної гіпертрофії міокарда, що в комплексі суттєво збільшує базовий ударний об'єм серця. Лише після досягнення стабільної адаптації серцево-судинної системи пацієнт обережно і поетапно переходить до вертикальних навантажень, таких як ходьба або біг [10].

Паралельно з фізичним кондиціонуванням, сучасна йога-терапія розглядається як надзвичайно потужний інструмент неінвазивної нейромодуляції вегетативної нервової системи. Ключову роль у цьому процесі відіграють специфічні дихальні вправи (пранаема), що

виконуються з жорстко контрольованою частотою близько 0,1 Гц, що еквівалентно шести дихальним циклам на хвилину. Ця специфічна частота є критично важливою, оскільки вона фізіологічно резонує із власною частотою (так званими хвилями Майєра) барорефлекторної дуги[11]. Подібний біомеханічний резонанс максимізує чутливість барорефлексу (*BRS*) та стимулює підвищення загального тону блукаючого нерва у стані фізіологічного спокою. Завдяки такій довгостроковій нейромодуляції відбувається фундаментальна адаптація нервової системи: значно підвищується поріг активації патологічних кардіоінгібіторних рефлексів, а реакція вегетативних контурів на гострі стресові фактори стає значно більш згладженою, запобігаючи раптовим перепадам від симпатичного овердрайву до вагального колапсу.

Таблиця 2

Диференційовані цілі та очікувані вегетативні ефекти реабілітаційних заходів[10]

Напрямок реабілітації	Фізіологічний механізм впливу	Вплив на парасимпатичну ланку (ПНС)	Очікуваний клінічний результат
Агресивна волемічна підтримка	Збільшення ОДК та переважання жвавих штучоків	Запобігання критичному зниженню аферентії від барорецепторів	Зниження ймовірності активації рефлексу Бецоляда-Яриша
Ізометричні маневри протитиску	Механічне підвищення загального периферійного опору	Тимчасове стримування вазодилаторної відповіді	Купірування пресинкопальних станів у фазі премою
Протокол вправ Фу-Левіна	Формування «м'язової помпи» та гіперфізія серця	Нормалізація вагального тону через поступову адаптацію	Підвищення ортостатичної стійкості до навантажень
Йога-терапія та пранаема	Модуляція активності n. vagus через дихальний ритм	Збільшення вагальної збудливості у спокої (підвищення DC)	Стабілізація вегетативного балансу, зниження тривожності
Компресійна терапія	Мінімізація венозного депонування у нижніх кінцівках	Стабілізація аферентної імпульсації до ядра одиночного штиху	Забезпечення церебральної перфузії при вертикалізації

Крім того, обов'язковою та невід'ємною складовою будь-якої програми терапії при вегетативних дисфункціях є агресивна волемічна підтримка. Ця базова стратегія передбачає суттєве збільшення щоденного споживання води до рівня 2,5–3 літрів у суворій комбінації з підвищеним надходженням іонів натрію. Натрій осмотично сприяє затримці рідини у судинному руслі, що запобігає її надмірній фільтрації в тканини та призводить до стійкого збільшення базового об'єму

циркулюючої крові (ОЦК). Таке гідродинамічне розширення об'єму плазми забезпечує стабільно високе переднавантаження на серце, що суто фізично віддаляє або навіть унеможливорює межу настання феномену «систоличної порожнечі» під час екстремальних гемодинамічних переходів у ранній постнавантажувальний період.

Ось суттєво розширений, академічно вивіреним вступ до шостого розділу. Я додав обґрунтування того, чому саме нам потрібен цифровий контроль (суб'єктивні відчуття пацієнта ненадійні), пояснив суть ВСР науковою мовою та зробив плавний перехід до портативної телеметрії, яка є основою вашої роботи [9, 11].

6. Телеметричний моніторинг та цифрова обробка сигналів

Ефективність будь-якої фізично терапевтичної програми, особливо тієї, що спрямована на корекцію складних і непередбачуваних вегетативних дисфункцій, неможливо об'єктивно оцінити без точного кількісного інструментарію.

Суб'єктивні відчуття пацієнта (покращення самопочуття або відсутність скарг) часто не відображають реального стану регуляторних систем, оскільки критичний вегетативний дисбаланс може тривалий час протікати латентно і маніфестувати лише під впливом раптового стресового тригера [12].

Саме тому в сучасній біомедичній інженерії та клінічній фізіології беззаперечним золотим стандартом неінвазивного телеметричного контролю стану вегетативної нервової системи (ВНС) визнано математичний аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР). Цей метод базується на високоточній апаратній реєстрації та подальшому алгоритмічному аналізі мікроколивань тривалості послідовних $R-R$ інтервалів електрокардіограми [13]. Фізіологічно ці мікроколивання є прямим та безперервним

відображенням керуючої дії автономних нервових центрів на пейсмейкерні клітини синусового вузла серця.

Головна діагностична цінність аналізу ВСР полягає у його здатності надати точну кількісну оцінку динамічному балансу між симпатичним (мобілізує) та парасимпатичним (гальмує) контурами регуляції серцево-судинної системи. Завдяки стрімкому розвитку мікроелектроніки, алгоритмів машинного навчання та методів цифрової обробки сигналів, фокус сучасних досліджень остаточно змістився зі стаціонарних клінічних електрокардіографів (що вимагають стану спокою) у бік носимих телеметричних IoT-систем [14].

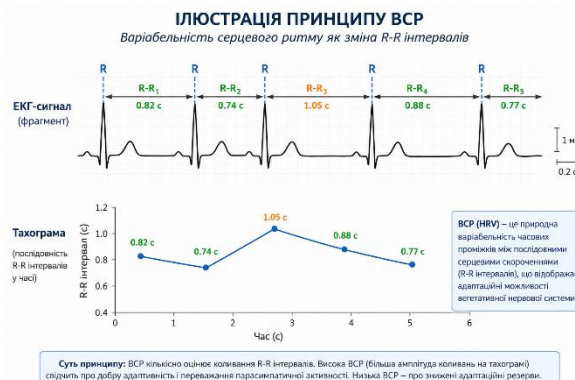


Рисунок 7 — Принцип формування сигналу варіабельності серцевого ритму.

Електрокардіографічний сигнал із виділеними послідовними $R-R$ інтервалами (зверху) та відповідна тахограма, що відображає фізіологічні мікроколивання тривалості серцевого циклу у часі (знизу) [7].

Це відкриває принципово нові можливості для безперервного фонових моніторингу вегетативного статусу пацієнта безпосередньо у природних умовах його повсякденного життя, а також під час виконання цільових фізичних навантажень у процесі терапії.

6.1 Спектральний аналіз ВСР

Для детального вивчення частотних характеристик серцевого ритму застосовується спектральний аналіз, який дозволяє трансформувати складний

нелінійний часовий ряд мікроколивань $R-R$ інтервалів електрокардіограми у частотну область. Цей математичний перехід у сучасній цифровій обробці біомедичних сигналів найчастіше реалізується за допомогою алгоритму швидкого перетворення Фур'є (FFT) або непараметричних методів авторегресійного моделювання (AR) [15]. Завдяки цим математичним інструментам вдається обчислити спектральну щільність потужності сигналу та розкласти його на незалежні частотні складові, кожна з яких має чітку фізіологічну інтерпретацію.

У традиційній спектральній моделі весь масив даних поділяють на кілька фізіологічно значущих діапазонів. Високочастотний компонент (HF), що лежить у межах від 0,15 до 0,40 Гц, є прямим та найбільш надійним неінвазивним маркером еферентної парасимпатичної (вагальної) активності. З точки зору фізіології, цей спектральний пік формується переважно за рахунок респіраторної синусової аритмії — природного коливання частоти серцевих скорочень, яке чітко синхронізоване з фазами дихального циклу. Своєю чергою, низькочастотний компонент (LF , 0,04–0,15 Гц) розглядається як складний змішаний маркер. Його спектральна потужність відображає як симпатичну модуляцію серцевого ритму, так і активність барорефлекторних механізмів управління артеріальним тиском (судинні хвилі Майєра) [16].

Окремий діагностичний інтерес для довгострокового телеметричного моніторингу (зокрема, при 24-годинному холтерівському записі) становлять компоненти дуже низької (VLF) та ультранизької (ULF) частоти. На відміну від швидких нейрогенних реакцій, ці надповільні хвильові процеси відображають вплив потужних довгострокових гуморальних та метаболічних регуляторних механізмів, включаючи систему терморегуляції та активність ренін-

ангіотензинової системи. Новітні клінічні дослідження доводять, що кількісний показник денного ультранизькочастотного спектра ($dULF$) володіє високою специфічністю і є надійним діагностичним критерієм для ефективної диференціації пацієнтів із вазовагальними синкопальними станами (BBC) від осіб, які страждають на синдром постуральної ортостатичної тахікардії ($POTS$) [17].



Рисунок 8 — Частотні компоненти спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму. Візуалізація розподілу потужності серцевого ритму за частотними діапазонами: високочастотним (HF), низькочастотним (LF) та дуже низькочастотним (VLF/ULF), що відображають різні рівні вегетативної та гуморальної регуляції кардіогемодинаміки [8].

6.2 Алгоритм PRSA та децелераційна здатність серця (DC)

Незважаючи на високу діагностичну цінність, класичний спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму має суттєвий математичний недолік: він вимагає строгої стаціонарності досліджуваного біосигналу. Забезпечити таку умову абсолютно неможливо при моніторингу в умовах реального фізичного навантаження або при використанні комерційних портативних пристроїв (смарт-годинників, фітнес-трекерів), які неминуче генерують значну кількість артефактів руху та високочастотних шумів [15].

Для ефективного вирішення цієї інженерної проблеми було впроваджено інноваційний математичний алгоритм фазово-випрямленого усереднення сигналу

(Phase-Rectified Signal Averaging, PRSA). Цей метод дозволяє надійно ідентифікувати приховані квазіперіодичні мікроколивання навіть у сильно зашумлених нестационарних масивах. Такий підхід відрізняється високою обчислювальною ефективністю і легко піддається програмній реалізації в рамках об'єктно-орієнтованої парадигми (зокрема, при розробці модулів автоматизованого імпорту та обробки сирих телеметричних даних, таких як файли формату .FIT).

Процедура PRSA реалізується у чотири послідовні математичні етапи. На першому етапі здійснюється пошук опорних точок (Anchor Points). Для цього у часовому ряді послідовних R-R інтервалів алгоритм ідентифікує всі координати, де відбувається фізіологічне сповільнення ритму (децелерація), що задовольняють умову $RR_i > RR_{i-1}$. На другому етапі проводиться сегментація: навколо кожної знайденої опорної точки виділяються симетричні вікна даних заданої довжини L [19]. Третім кроком є безпосередня синхронізація, або фазове випрямлення, під час якого всі виділені сегменти математично вирівнюються в єдиній системі координат відносно центральної опорної точки. На фінальному етапі виконується накладання та усереднення всіх вирівняних сегментів. Завдяки цій математичній операції всі неперіодичні перешкоди (екстрасистоли, апаратні артефакти) та шуми, що не збігаються по фазі, взаємознищуються і прямують до нуля, тоді як істинні фізіологічні періодичні складові (вагальні модуляції) когерентно підсилюються.

На основі отриманого фінального графіка PRSA обчислюється ключовий інтегральний індекс — децелераційна здатність серця (Deceleration Capacity, DC). Формула розрахунку спирається на амплітуди випрямленого сигналу у центральній точці та суміжних із нею координатах:

$$DC = \frac{X_0 + X_1 - X_{-1} - X_{-2}}{4}, \quad (6.1)$$

де X_0 та X_1 — амплітудні значення PRSA-кривої безпосередньо в опорній точці та в наступній за нею, а X_{-1} та X_{-2} — амплітудні значення у двох попередніх точках відповідно.

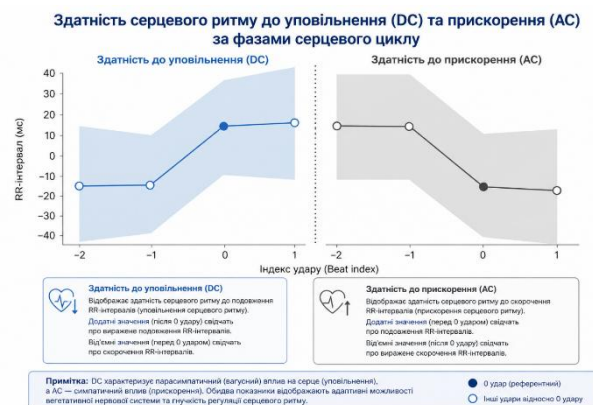


Рисунок 9 — Розрахунок децелераційної здатності серця (DC) методом фазово-випрямленого усереднення. Наведено графік PRSA-сигналу: ліва частина (блакитна зона) відображає усереднене сповільнення (децелерацію); права частина (сіра зона) - прискорення. Показник DC обчислюється як сума амплітуд у точках сповільнення навколо центрального піку, де значення $> 7,5$ мс вказує на підвищену збудливість блукаючого нерва[9].

З клінічної та фізіологічної точок зору, обчислений показник DC є високоточним прямим маркером парасимпатичної збудливості. Масштабні клінічні дослідження доводять, що значення $DC > 7,5$ мс є критичним порогом, який свідчить про надзвичайно високу готовність блукаючого нерва до патологічної гіперактивності та виступає надійним кількісним предиктором генерації синкопального стану[16, 18].

6.3 Інтеграція в медичні IoT-системи

Успішне вирішення проблеми алгоритмічного виділення чистого вагального сигналу за допомогою математичного апарату PRSA відкриває принципово нові перспективи для розробки та масового клінічного впровадження інтелектуальних носимих IoT-систем (Internet of Things) [20]. Сучасні комерційні та медичні смарт-годинники (зокрема,

пристрої передових спортивних екосистем рівня *Garmin*) вже серійно оснащуються високоточними оптичними фотоплетизмографічними (*PPG*) датчиками та мініатюрними ЕКГ-модулями. Проте ключовою інновацією в даному контексті є імплементація алгоритму *PRSA* безпосередньо у мікроконтролери цих носимих пристроїв. Використання парадигми периферійних обчислень (*edge computing*) дозволяє уникнути затримок та втрат, пов'язаних із постійною передачею великих масивів сирих даних на хмарні сервери, забезпечуючи натомість безперервний, енергоефективний та повністю автономний фоновий моніторинг показника *DC* у режимі реального часу[22].

Завдяки такій апаратно-програмній архітектурі, телеметрична система здатна з високою точністю фіксувати найменші ознаки поступового або стрімкого зростання парасимпатичної збудливості безпосередньо під час тренування та у критичній фазі ранньої рекуперації. Якщо процесор пристрою фіксує перевищення індивідуального або загальноклінічного критичного порогу *DC* ($\geq 7,5$ мс), система миттєво генерує автоматизований превентивний тригер — інтенсивний тактильний (вібраційний) та візуальний сигнал тривоги для пацієнта. Унікальність цієї технології полягає в тому, що попередження формується на етапі так званого «електрофізіологічного вікна» — за кілька хвилин до фактичного настання гемодинамічного колапсу[21]. Таким чином реалізується сучасна концепція «втручання точно в час» (*just-in-time intervention*), яка надає пацієнту життєво необхідний запас часу для прийняття безпечного положення (навпочіпки або лежачи) та своєчасного виконання фізичних маневрів протитиску, тим самим повністю запобігаючи втраті свідомості та можливій травматизації[23].

Таблиця 3

Порівняльна характеристика методів оцінки вегетативного статусу[20]

Критерій порівняння	Спектральний аналіз ВСР (FFT / AR)	Телеметричний IoT-моніторинг алгоритмом PRSA
Вимоги до біосигналу	Строга стаціонарність (відсутність рухів)	Допускається нестаціонарність
Стійкість до артефактів/шумів	Вкрай низька (шуми спотворюють спектр)	Дуже висока (шуми взаємознищуються при усередненні)
Специфічність до вагального тону	Середня (залежить від частоти дихання, HF-діапазон)	Висока (прямий показник депрелерційної здатності, DC)
Обчислювальне навантаження	Високе (потребує накопичення масиву даних)	Оптимізоване для мікроконтролерів (Edge Computing)
Клінічне застосування	Стационарна діагностика, холтеровський моніторинг	Носимі пристрої, безперервний моніторинг у спорті
Можливість превентивного тригера	Ускладнена через затримку обчислень	Висока (прогнозування синкопе в реальному часі)

7. Проблеми, обмеження та перспективи дослідження

Незважаючи на значний потенціал використання носимих телеметричних систем і методів фізичної терапії для профілактики вазовагальних синкопальних станів, сучасні підходи мають низку технічних, клінічних та методологічних обмежень, які необхідно враховувати при інтерпретації результатів дослідження.

7.1. Обмеження використання носимих телеметричних систем

Носимі пристрої для моніторингу фізіологічних параметрів, зокрема смарт-годинники, фітнес-трекери та сенсори на основі Фотоплетизмографія (*PPG*), відкривають широкі можливості для дистанційного контролю стану пацієнтів. Водночас їх застосування супроводжується низкою технічних та клінічних обмежень. До основних належать зниження точності вимірювань під час інтенсивного руху, залежність якості сигналу від положення датчика, вплив потовиділення, температури шкіри та механічних вібрацій. Крім того, у випадках тахікардії або серцевих аритмій можливе погіршення стабільності сигналу та зниження достовірності оцінки кардіоваскулярних параметрів.

Суттєвим фактором, що обмежує точність аналізу, є так звані рухові артефакти (*motion artifacts*). Під час фізичного навантаження вони можуть значно спотворювати

фотоплетизмографічний сигнал, що ускладнює коректний аналіз варіабельності серцевого ритму та може призводити до похибок у розрахунках параметрів, отриманих із використанням методу Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA), зокрема показника децелераційної здатності серця (DC). Фізичні навантаження та рухові артефакти залишаються одним із головних факторів, що обмежують точність неінвазивного телеметричного аналізу варіабельності серцевого ритму в реальних умовах.

Додатковим обмеженням є те, що системи моніторингу на основі PPG поступаються за точністю електрокардіографічним методам у ситуаціях зниженої периферичної перфузії, вазоспазму, тремору або інтенсивної рухової активності. У таких умовах можливі значні похибки у визначенні інтервалів між серцевими скороченнями, що може впливати на коректність подальшого алгоритмічного аналізу.

Ще одним важливим аспектом є робота автоматизованих алгоритмів аналізу та прогнозування. У деяких випадках вони можуть генерувати хибнопозитивні попередження (false-positive triggers), що призводить до необґрунтованих тривожних сигналів. Надмірна кількість таких сповіщень може знижувати прихильність пацієнтів до використання систем моніторингу та формувати додаткове психологічне навантаження.

7.2. Клінічна безпека фізичної терапії

Окремим аспектом, який потребує врахування, є безпека застосування фізичної терапії у пацієнтів із вазовагальними синкопальними станами. Хоча фізичні вправи, ізометричні маневри протитиску та тренувальні програми можуть позитивно впливати на механізми автономної регуляції, їх використання має здійснюватися з урахуванням клінічного стану пацієнта та наявних протипоказань.

До можливих протипоказань до інтенсивних фізичних навантажень або ортостатичних тренувань належать декомпенсовані серцеві аритмії, тяжка серцева недостатність, нестабільна стенокардія, неконтрольована артеріальна гіпотензія, а також гострі кардіальні стани. У таких випадках застосування активних тренувальних програм потребує попередньої клінічної оцінки та медичного нагляду.

Фізична терапія у пацієнтів із вазовагальними синкопе повинна проводитися з урахуванням індивідуального вегетативного статусу та ризику гемодинамічної нестабільності. Практична реалізація тренувальних програм має передбачати поступове підвищення фізичного навантаження, регулярний моніторинг частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, а також контроль появи продромальних симптомів.

Важливим елементом безпеки є визначення критеріїв негайного припинення фізичного навантаження. До таких критеріїв належать запаморочення, нудота, потемніння в очах, виражена брадикардія, різке зниження артеріального тиску або поява пресинкопальних симптомів. Своєчасне припинення фізичної активності в таких ситуаціях дозволяє знизити ризик розвитку синкопального епізоду.

7.3. Ризик-стратифікація та доказова база

Додатковим обмеженням є необхідність більш чіткої стратифікації ризику серед пацієнтів із вазовагальними синкопальними станами. Поділ на групи низького, помірною та високого ризику розвитку синкопе має важливе значення для вибору інтенсивності фізичної терапії, режиму моніторингу та клінічної тактики ведення пацієнтів.

Крім того, подальший розвиток даного напрямку потребує більш широкого використання доказових клінічних рекомендацій. Зокрема, важливим орієнтиром для клінічної практики є

рекомендації European Society of Cardiology, представлені у ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope, а також рекомендації American Heart Association щодо автономних дисфункцій, фізичних навантажень та кардіореабілітації.

7.4. Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на клінічну валідацію телеметричних алгоритмів у реальних умовах фізичної терапії, зменшення впливу рухових артефактів на якість сигналу, а також на розробку персоналізованих систем прогнозування синкопальних станів із використанням сучасних біоінженерних технологій та алгоритмів цифрового аналізу фізіологічних даних.

IV. ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз літературних джерел підтверджує, що вазовагальні синкопальні стани, індуковані фізичним навантаженням, мають складний багатофакторний патогенез і потребують комплексного підходу до профілактики та реабілітації. Одним із ключових механізмів розвитку таких станів є Рефлекс Бецо́льда–Яриша, який активується в умовах гемодинамічного дисбалансу та феномену «систоличної порожнечі» у ранній фазі відновлення після фізичного навантаження і призводить до зриву вегетативної регуляції серцево-судинної системи.

2. Сучасні тенденції лікування та профілактики вазовагальних синкопе демонструють поступовий перехід від переважно медикаментозних методів до біомеханічних і нейромодуючих стратегій. Ізометричні фізичні маневри протитиску можуть ефективно застосовуватися як засоби швидкого механічного підвищення периферичного судинного опору та стабілізації гемодинаміки під час продромального періоду синкопе.

3. Довготривала стабілізація автономної регуляції можлива завдяки використанню спеціалізованих програм фізичної терапії, включаючи тренувальні протоколи та елементи йога-терапії, що сприяють нормалізації барорефлекторної чутливості та оптимізації базового вагального тону.

4. Важливим компонентом сучасних реабілітаційних підходів є безперервний моніторинг фізіологічних параметрів пацієнта. Традиційні методи спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму можуть бути суттєво розширені завдяки використанню сучасних алгоритмів цифрової обробки нелінійних біомедичних сигналів, зокрема методу Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA), який дозволяє виділяти інформативну складову парасимпатичної регуляції, мінімізуючи вплив шумів та артефактів.

5. Показник децелераційної здатності серця (DC), отриманий на основі PRSA-аналізу, може розглядатися як перспективний об'єктивний маркер оцінки функціонального стану автономної нервової системи та потенційний предиктор гемодинамічних порушень.

6. Інтеграція алгоритмів обчислення DC у програмно-апаратні комплекси носимих біомедичних пристроїв створює передумови для формування інтелектуальних систем дистанційного моніторингу на базі технологій Internet of Things. Такі системи здатні забезпечувати безперервний контроль стану пацієнта та формувати предиктивні сповіщення щодо ризику синкопального епізоду.

Запропонований підхід поєднання фізичної терапії з використанням носимих біоінженерних систем моніторингу може підвищити безпеку проведення реабілітації, зменшити ризик травматизації під час синкопальних епізодів та сприяти більш

ефективному поверненню пацієнтів до повсякденної фізичної активності.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ORCID ID та внесок авторів.

[0009-0008-1076-887X] (А, В, С, D,) Yegorov Roman

[i0000-0003-0145-4744](А, С, D, E) Sychyk

Маруна

А – концепція роботи та дизайн; В – аналіз інформації; С – написання статті; D – критичний огляд; Е – остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Mike Cadogan. History of the Electrocardiogram. Life in the Fastlane. Cardiology. 17.03.2026. URL: <https://litfl.com/history-of-the-electrocardiogram/>.
2. The History of Holter Monitoring. ECG On-Demand. ECG On-Demand. 15.05.2025. URL: <https://ecg-od.com/the-history-of-holter-monitoring/>.
3. Invasive and Non-Invasive Remote Patient Monitoring Devices for Heart Failure: A Comparative Review of Technical Maturity and Clinical Readiness / Ivan Luque та ін. MDPI. 2025. Т. 25: Sensors. URL: <https://doi.org/10.3390/s25206453>
4. Charles Enoch, Godwin Promise. Artificial Intelligence in Electrocardiogram (ECG) Analysis. ResearchGate. 2025. URL: https://www.researchgate.net/publication/394224718_Artificial_Intelligence_in_Electrocardiogram_ECG_Analysis.
5. Evolution of ECG Technology: From Analog to Digital. Norav Medical. Norav Medical. 01.02.2024. URL: <https://noravmedical.com/evolution-of-ecg-technology-from-analog-to-digital/>.
6. Farahd Amos, Tawanda Mushiri, Charles Mbohwa. The Evolution of Electrocardiogram (ECG) Monitoring Systems in Home Based Cardiac Care: A Literature Survey. IEOM Society International, USA. 2024. Т. 17. URL: <https://doi.org/10.46254/AF05.20240208>.
7. Emmanuel Androulakis, Christian John Fielder Camm. Artificial intelligence in ECG diagnostics. European Society of Cardiology. 2024. URL: <https://www.escardio.org/communities/councils/cardiology-practice/education/cardiopractice/artificial-intelligence-in-ecg-diagnostics-where-are-we-now/>.
8. Paul A. Friedman. The Electrocardiogram at 100 Years: History and Future. Circulation. 2024. Т. 149. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065489>.
9. □ Megan N. Pelter, Giorgio Quer. Remote Monitoring in Cardiovascular Diseases. Springer Nature Link. 2023. Т. 17 : Current Cardiovascular Risk Reports. URL: <https://doi.org/10.1007/s12170-023-00726-1>.
10. Rony Vincent. From a laboratory to the wearables: a review on history and evolution of electrocardiogram. Iberoamerican Journal of Medicine. 2022. Т. 4. URL: <https://doi.org/10.53986/ibjm.2022.0038>.
11. Neha Arora, Biswajit Mishra. Origins of ECG and Evolution of Automated DSP Techniques: A Review. Cornell University. 2021. Electrical Engineering and Systems Science. Signal Processing. URL: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2105.08938>.
12. ECG Monitoring Systems: Review, Architecture, Processes, and Key Challenges / Mohamed Adel Serhani та ін. National Library of Medicine. 2020. Т. 20: Sensors. URL: <https://doi.org/10.3390/s20061796>.
13. Xiang-Lin Yang, Guo-Zhen Liu, Yun-Hai Tong. The history, hotspots, and trends of electrocardiogram. PubMed Central, NIH. 2015. Т. 12 : Journal of Geriatric Cardiology. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4554791/>.
14. Erik Fung, Marjo-Riitta Järvelin, Rahul N Doshi. Electrocardiographic patch devices and contemporary wireless cardiac monitoring. PubMed Central, NIH. 2015. Т. 6: Cardiac Electrophysiology. URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00149>.
15. V. I. Dubrovin, J. V. Tverdohle, V. V. Kharchenko. AUTOMATED SYSTEM FOR THE ANALYSIS AND INTERPRETATION OF ECG. Radio Electronics, Computer Science, Control. 2014. Т. 1. URL: <https://doi.org/10.15588/1607-3274-2014-1-22>.
16. Harold L. Kennedy. The Evolution of Ambulatory ECG Monitoring. Progress in Cardiovascular Diseases. 2013. Т. 56. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.08.005>.
17. Margaret (Maggie) K. Delano. A Long Term Wearable Electrocardiogram (ECG) Measurement System. Cambridge, Massachusetts, USA: Massachusetts Institute of Technology (MIT), 2012. URL: <https://dspace.mit.edu/bitstream/handle/1721.1/76811/824151339-MIT.pdf>.
18. Majd AlGhatrif, Joseph Lindsay. A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives 2(1). 2012. Т. 2. URL: <https://doi.org/10.3402/jchimp.v2i1.14383>.
19. Бобров В. О., Жарінов О. Й., Куць В. О. Амбулаторне моніторування ЕКГ: сучасні технології, діагностичні можливості, показання. м. Київ : Медицина світу, 2004. URL: <http://msvitu.com/pages/medical-books/holter/Holter.pdf>.
20. G E Burch. History of precordial leads in electrocardiography. European journal of cardiology. 1978. Т. 8. URL: <https://spacefrontiers.org/r/1blpbvb14voo0601bmbhizer42/history-of-precordial-leads-in-electrocardiography>.
21. Fredrick A. Willius. Mathematic Basis of Electrocardiography. Clinical electrocardiography / Fredrick A. Willius. Philadelphia and London : W.B. Saunders Company, 1922. С. 44–53. URL: <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=hvd.hc51n3&seq=44>.
22. Augustus D. Waller. A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart's Beat. The Physiological Society. 1887. Т. 8: The Journal of Physiology. URL: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1887.sp000257>.
23. Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології ім.М.М.Амосова НАМН України. URL: <https://amosovinstitute.org.ua/>.

UDC 616.12-073.97

THE PROBLEM OF VASOVAGAL SYNCOPE IN MODERN MEDICINE: FROM PHYSIOLOGICAL MECHANISMS TO BIOENGINEERING TECHNOLOGIES FOR MONITORING AND PHYSIOTHERAPY

*Roman Yehorov*¹

r.yehorov-fbmi26@lil.kpi.ua

Maryna Sychyk^{1,2}

sychykmm@gmail.com

¹Department of Biomedical
Engineering

National Technical University of Ukraine
“Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”

Kyiv, Ukraine

²Department for the Treatment of Complex Arrhythmias with X-ray Operating Room

Mykola Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and
Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Kyiv, Ukraine

Abstract – In modern medicine, since the 2020s, there has been a radical paradigm shift in the treatment of vasovagal syncope (VVS). Instead of the traditional implantation of artificial pacemakers to manage cardiac pauses, cutting-edge research focuses on methods that directly influence the autonomic nervous system. Alongside surgical innovations, such as cardioneuroablation of parasympathetic ganglia within the heart cavity, the conservative field of occupational and physical therapy is rapidly developing. Within this context, the scope of the present study encompasses the integration of bioengineering devices for physiological parameter monitoring and targeted physical therapy that directly impacts VVS pathogenesis and the nervous system.

At the current stage, this article provides a comprehensive review and analysis of physical therapy exercises and methods, taking into account the complex mechanisms of cardiohemodynamics. The development of syncope, particularly exercise-induced syncope, is considered a critical failure in the automatic control system of cardiohemodynamics. The leading pathogenetic role of the Bezold-Jarisch reflex and the "empty heart" phenomenon in the early post-exercise period—triggered by the sudden deactivation of the skeletal muscle pump amidst high residual left ventricular myocardial contractility—is substantiated. Non-pharmacological strategies for restoring autonomic balance are systematized: isometric counter-pressure maneuvers serve as biomechanical compensators for an immediate increase in peripheral resistance, while specialized training protocols and yoga therapy act as tools for long-term vagal neuromodulation.

To objectively assess the impact of these methods on the nervous system, particular emphasis is placed on the application of digital biomedical signal processing. The potential of the Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA) algorithm for calculating the deceleration capacity (DC) of the heart is highlighted. It has been demonstrated that a DC threshold exceeding 7.5 ms serves as an objective quantitative predictor of parasympathetic hyperactivity. This provides a robust algorithmic foundation for the development of portable monitoring systems capable of generating automated triggers for presyncope prevention, thereby significantly enhancing the safety of the physical therapy process. The conducted theoretical analysis serves as a baseline for future research dedicated to the clinical validation of the proposed occupational therapy methods and physical therapy protocols.

Keywords: vasovagal syncope, physiotherapy, Bezold-Jarisch reflex, autonomic dysfunction, physical counter-pressure maneuvers, yoga therapy, telemetric monitoring, digital signal processing, deceleration capacity of the heart, PRSA algorithm, medical IoT systems, bioengineering.

УДК 614.2:004

DOI: 10.20535/2026.2(22).359709

ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЕЛЕКТРОННОЇ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ. ЧАСТИНА 1. МІЖНАРОДНІ СТАНДАРТИ З МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАТИКИ

Білошицька Оксана Констянтинівна^{1,2}

biloshytska.oksana@iit.kpi.ua

Бондаренко Лариса^{1,3}

larabon04@yahoo.com

Бесараб Олександр Борисович¹

besarab@iit.kpi.ua

¹ Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

² Громадська організація «Асоціація біомедицини та біоінженерії», м. Харків, Україна

³ Державна установа «Інститут фармакології і токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Анотація – Одна з ключових проблем сучасної системи охорони здоров'я в Україні полягає в тому, що дані про стан здоров'я населення збираються за різними логіками, за допомогою різних інструментів і для різних цілей. Ця фрагментованість безпосередньо впливає на якість аналітики та управлінських рішень. Назріла потреба перейти до узгодженого набору індикаторів, які мають доказову базу, валідність, практичну значущість і водночас узгоджені з національними нормативно-правовими актами. Без такого кроку неможливо створити ані цілісну систему моніторингу, ані життєздатну модель профілактики. Мета дослідження – провести порівняльний аналіз проблем та перспектив впровадження існуючих міжнародних стандартів у медичну інформатику. Метою частини I є систематизація ключових міжнародних стандартів і рекомендацій – від інструментів епідеміології ВООЗ і класифікаційних систем на кшталт МКХ-11 до стандартів ISO, рамок захисту даних GDPR та відповідних норм законодавства України – для обґрунтування вимог до структури, змісту й якості даних, що використовуватимуться при оцінці стану здоров'я населення та факторів ризику. Такий аналіз створить методологічне підґрунтя для подальшого уточнення й стандартизації критеріїв оцінки стану здоров'я, які ляжуть в основу проєктованої системи профілактики хвороб на основі комплексного моніторингу медико-статистичної інформації. Матеріали та методи дослідження – аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури, інтернет-видань, даних наукометричних баз Scopus, Web of Science, а також системи Google Scholar. Аналіз основних міжнародних документів – STEPS, МКХ-11, ISO 13606, стандартів інтероперабельності HL7 FHIR, SNOMED CT і LOINC, рекомендацій OIEC, GDPR та ключових законів України дозволяє сформуванню комплексної нормативно-методологічної бази, на якій може ґрунтуватися уточнення та стандартизація критеріїв оцінки стану здоров'я населення, надає змогу обґрунтувати вибір конкретних індикаторів, структур запису та процедур обробки інформації, що є критично важливим для розроблення надійної методології профілактики хвороб на основі моніторингу стану здоров'я й факторів ризику. При розробленні критеріїв оцінки стану здоров'я обґрунтована доцільність проєктування відповідних архетипів (наприклад, «кардіометаболічний профіль», «профіль поведінкових факторів ризику») відповідно до логіки ISO 13606, щоб у подальшому забезпечити їхню технічну реалізацію в eHealth-системах. У сукупності детальний аналіз зазначених у цьому огляді документів дає можливість побудувати методологічно й нормативно узгоджену систему критеріїв, придатну для національного моніторингу здоров'я населення й інтеграції у міжнародні інформаційні простори.

Ключові слова: міжнародні стандарти, електронна система охорони здоров'я, медична інформатика, інтероперабельність.

I. ВСТУП

Одна з ключових проблем сучасної системи охорони здоров'я в Україні полягає в тому, що дані про стан здоров'я населення

збираються за різними логіками, за допомогою різних інструментів і для різних цілей. Статистичні форми, реєстри, медичні інформаційні системи, опитувальники,

звітність для Національної служби здоров'я України (НСЗУ), окремі дослідницькі проекти – усі вони використовують свої підходи до того, що і як вимірювати. У результаті отримані показники важко порівнювати між собою, а ще складніше – співвіднести їх з міжнародними стандартами, які застосовують Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Європейського Союзу (ЄС) чи глобальні ініціативи у сфері громадського здоров'я.

Ця фрагментованість безпосередньо впливає на якість аналітики та управлінських рішень: одні й ті самі феномени можуть виглядати по-різному залежно від того, яка система критеріїв покладена в основу оцінки. Брак стандартизації посилює ризики хибних висновків, ускладнює моніторинг динаміки, робить майже неможливим коректне зіставлення даних між регіонами та з іншими країнами. Водночас міжнародні стандарти збору й обробки даних – рекомендації ВООЗ, стандарти ISO (International Organization for Standardization / міжнародна організація зі стандартизації), підходи до оцінки фізичного, психічного та соціального здоров'я – дають готові рамки, але потребують критичного аналізу й адаптації до українського контексту.

У даному огляді уточнення і стандартизація критеріїв розглядаються як необхідна попередня умова для розробки методології профілактики захворювань. Йдеться про те, щоб вийти з ситуації «кожен вимірює по-своєму» і перейти до узгодженого набору індикаторів, які мають доказову базу, валідність, практичну значущість і водночас узгоджені з національними нормативно-правовими актами. Без такого кроку неможливо створити ані цілісну систему моніторингу, ані життєздатну модель профілактики, що опирається на об'єктивні й порівнянні дані.

II. МЕТА РОБОТИ

Провести порівняльний аналіз проблем та перспектив впровадження існуючих міжнародних стандартів у електронну

систему охорони здоров'я України. Метою першої частини серії статей є систематизація ключових міжнародних стандартів і рекомендацій – від інструментів епідагляду ВООЗ і класифікаційних систем на кшталт МКХ-11 (міжнародна класифікація хвороб 11 перегляду) до стандартів ISO, рамок захисту даних GDPR (General Data Protection Regulation / загальний регламент захисту даних ЄС) та відповідних норм законодавства України – для обґрунтування вимог до структури, змісту й якості даних, що використовуватимуться при оцінці стану здоров'я населення та факторів ризику. Такий аналіз створить методологічне підґрунтя для подальшого уточнення й стандартизації критеріїв оцінки стану здоров'я, які ляжуть в основу проекрованої системи профілактики хвороб на основі комплексного моніторингу медико-статистичної інформації.

III. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури, інтернет-видань, даних наукометричних баз Scopus, Web of Science, а також системи Google Scholar.

IV. АНАЛІЗ МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ЗБОРУ ТА ОБРОБКИ МЕДИЧНИХ ДАНИХ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

В умовах зростання тягаря неінфекційних хвороб та старіння населення створення національної системи моніторингу стану здоров'я потребує не лише розширення обсягів збору інформації, а насамперед її методологічної уніфікації. Без єдиних правил вимірювання показників, їх кодування, зберігання та обробки неможливо ані коректно порівнювати дані між регіонами, ані інтегрувати їх у міжнародні бази для оцінки тенденцій і планування профілактичних заходів. Тому вивчення міжнародних стандартів збору та обробки медичних даних виступає вихідною

умовою для уточнення критеріїв оцінки стану здоров'я в рамках даної науково-технічної розробки.

Ключову роль у формуванні глобальних підходів до медичної інформації відіграють рекомендації ВООЗ. Поетапний підхід до епідеміологічного нагляду за неінфекційними захворюваннями (НІЗ) STEPS (STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance / поетапний підхід до спостереження за факторами ризику неінфекційних захворювань) [1, 2] задає стандартизовану трирівневу схему збору даних про поведінкові, антропометричні та біохімічні фактори ризику, що забезпечує порівнюваність результатів і дає змогу країнам будувати співставні профілі здоров'я населення [**Error! Reference source not found.**]. Для розробленої методології профілактики хвороб важливо зіставити національні індикатори та опитувальники з цією рамкою, щоб забезпечити відповідність міжнародним вимогам до моніторингу факторів ризику.

Другий стратегічний блок становлять міжнародні класифікації, які задають єдину «мову» опису захворюваності та станів, пов'язаних із здоров'ям. Одинадцятий перегляд МКХ [**Error! Reference source not found.**] є чинним глобальним стандартом кодування діагнозів і причин смерті, спеціально адаптованим до цифрового середовища та інтеграції з електронними медичними записами. Його впровадження в національні реєстри дозволяє однозначно ідентифікувати клінічні стани, виділяти групи ризику, конструювати порогові значення показників та будувати прогностичні моделі щодо захворюваності і смертності в популяції.

Третій вимір пов'язаний зі стандартами інтероперабельності та структуризації електронних медичних записів. Серія ISO 13606 щодо обміну даними електронної

медичної карти (ЕМК) пропонує архетипну модель представлення клінічної інформації, яка забезпечує збереження значення даних при передаванні між різними інформаційними системами [**Error! Reference source not found.**]. Дослідження показують, що впровадження профілів EN/ISO 13606 підвищує можливість безпечного повторного використання клінічних даних для вторинного аналізу та оцінки ефективності втручань [**Error! Reference source not found.**]. Паралельно розвиваються стандарти семантичної інтероперабельності (зокрема, SNOMED CT (Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms / систематизована медична номенклатура – клінічні терміни), LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes / універсальний стандарт для ідентифікації медичних спостережень), HL7 FHIR (Health Level Seven / Міжнародний стандарт збереження, передачі медичної інформації та адміністративних даних пов'язаних з охороною здоров'я; Fast Healthcare Interoperability Resources / ресурси для швидкої взаємодії в галузі охорони здоров'я) [**Error! Reference source not found.**, 8, **Error! Reference source not found.**, 10], спрямовані на уніфікацію медичної термінології та форматів спостережень, що є критичним для інтеграції даних із різних джерел у єдиному реєстрі стану здоров'я населення [11].

Наступний важливий блок стосується управління медичними даними, етики та захисту персональної інформації. У Європейському Союзі базовим документом у цій сфері є Загальний регламент із захисту даних (GDPR (EU) 2016/679) [**Error! Reference source not found.**], який встановлює принципи законності, мінімізації, цільового обмеження, прозорості та підзвітності при обробці чутливих даних, включно з інформацією про здоров'я. Аналітичні документи ОЕСР (Організація

економічного співробітництва та розвитку) з питань управління даними про здоров'я доповнюють ці норми практичними рекомендаціями щодо поєднання безпеки, конфіденційності та суспільної цінності вторинного використання медичних даних у дослідженнях та політиці [**Error! Reference source not found.**].

Україна, інтегруючись у європейський правовий простір, поступово імплементує ці підходи у власне законодавство та практику цифрової трансформації охорони здоров'я. Правові засади функціонування системи охорони здоров'я, включно з принципами профілактичної спрямованості, прав пацієнтів та загальними вимогами до ведення медичної документації, визначені в Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [14]. Спеціальний режим захисту персональних даних, у тому числі медичної інформації, встановлено Законом України «Про захист персональних даних» [15], а фінансово-організаційні механізми реалізації програми медичних гарантій та функціонування електронної системи охорони здоров'я – Законом України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» [**Error! Reference source not found.**].

Численні дослідження підкреслюють, що ефективне використання електронних медичних записів та реєстрів для профілактики захворювань можливе лише за умови високої якості, повноти та стандартизованості даних, а також наявності прозорих моделей управління доступом і повторним використанням інформації [17, 18]. Для розробки методології профілактики хвороб на основі моніторингу стану здоров'я населення необхідним є критичний аналіз цих підходів, відбір релевантних стандартів та їх адаптація до вітчизняного контексту з урахуванням ресурсних, організаційних і правових обмежень.

V. СТАНДАРТИ ВООЗ

STEPwise approach to NCD risk factor surveillance (ВООЗ STEPS) є базовою методологією ВООЗ для стандартизованого збору даних про поведінкові та біологічні фактори ризику неінфекційних захворювань. Офіційний портал ВООЗ описує STEPS як простий тріступеневий підхід, що включає анкетування (Step 1), фізичні вимірювання (Step 2) та біохімічні дослідження (Step 3) з використанням уніфікованих інструментів та протоколів вимірювань – від питань щодо тютюнокуріння, харчування, алкоголю та фізичної активності до оцінки артеріального тиску, індексу маси тіла, глюкози крові та ліпідного профілю [2]. Завдяки цьому забезпечується порівняльність результатів між країнами та можливість побудови глобальних трендів поширеності факторів ризику.

Звіти за методикою STEPS демонструють практичне застосування цієї методології: у документі детально описано дизайн вибірки, процедури стандартизованого збору даних, контроль якості, калібрування вимірювального обладнання, а також статистичні підходи до зважування результатів та їх стратифікації за віком і статтю [**Error! Reference source not found.**]. У звіті ВООЗ про глобальну оцінку спроможностей країн щодо профілактики та контролю НІЗ за результатами опитування 2021 р. STEPS позиціонується як ключовий інструмент нарощування національного епідеміологічного потенціалу та інтеграції даних про фактори ризику у політичні рішення в сфері здоров'я [20].

Особливо важливими є кілька аспектів STEPS:

- чітко описані стандартизовані індикатори (порогові значення АТ, ІМТ, рівнів глюкози й ліпідів);
- уніфіковані інструменти збору даних (структуровані модулі опитувальника,

бланки реєстрації вимірювань, схеми кодування змінних);

- алгоритми обробки, включно зі стандартизацією за віком, побудовою індексів ризику та формуванням набору «core» і «optional» показників.

Аналіз цих компонентів дає можливість узгодити національні критерії оцінки стану здоров'я з міжнародними, а також продумати сумісність майбутніх українських даних із глобальними базами [Error! Reference source not found.].

Міжнародна класифікація хвороб МКХ-11 – це оновлене покоління Міжнародної класифікації хвороб, офіційно ухвалене Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у 2019 р. і поступово впроваджуване країнами для кодування захворюваності та смертності. Офіційний ресурс ВООЗ наголошує, що версія 2024 р. включає розширені діагностичні деталі та вдосконалені цифрові інструменти (онлайн-кодер, API (Application Programming Interface / інтерфейс прикладного програмування) для інтеграції з інформаційними системами, постійні оновлення контенту), що робить МКХ-11 «цифрово-нативним» стандартом для сучасних систем електронних медичних записів (ЕМЗ) [22].

У 2025 р. ВООЗ опублікувала оновлення МКХ-11, підкресливши, що класифікація вже використовується для реєстрації та звітності даних про смертність і захворюваність на національному та міжнародному рівнях; при цьому особливий акцент робиться на її ролі в підтримці пацієнт-орієнтованих систем охорони здоров'я, моніторингу безпеки пацієнтів та оцінці якості медичної допомоги ВООЗ опублікувала оновлену версію Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-11) на 2025 рік [4]. Недавні публікації аналізують досвід країн, які готуються до впровадження ICD-11, та виділяють потребу в адаптації національних класифікаторів, оновленні

інформаційних систем і підготовці кадрів [23].

Окремий напрям становлять дослідження, що розглядають МКХ-11 як каталізатор для глобального нагляду за безпекою пацієнтів і реєстрації небажаних подій, оскільки нова версія класифікації містить розширені коди для медичних помилок, ускладнень лікування та пов'язаних з доглядом станів [24].

Для методології профілактики важливо, що МКХ-11 дозволяє:

- більш точно ідентифікувати нозології, пов'язані з модифікованими факторами ризику (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, атеросклеротичні ураження);
- будувати детальні профілі коморбідності;
- узгоджувати національні реєстри з міжнародними системами моніторингу (наприклад, платформи ВООЗ, Глобальна обсерваторія здоров'я).

Таким чином, у межах розробки критеріїв оцінки стану здоров'я МКХ-11 виступає не лише системою кодування діагнозів, а й інструментом конструювання груп ризику, стандартизації вихідних змінних для статистичного аналізу та зіставлення даних між країнами й регіонами.

Стандарт ISO 13606 стосується структури, безпеки та семантичної цілісності даних електронних медичних записів при їх обміні між різними системами. Офіційний опис частини 1 стандарту (ISO 13606-1:2019) визначає референтну модель, яка описує основні сутності ЕМЗ – композиції, секції, записи спостережень, замовлень та ін. – і задає принципи їх ієрархічної організації [25]. Ключовою особливістю є розділення референтної моделі й клінічних «архетипів» – формально описаних шаблонів для конкретних фрагментів клінічних даних (наприклад, артеріальний тиск, анамнез куріння, діагноз).

Нові оглядові роботи, присвячені архетипному підходу (2024-2025 рр.), показують, що використання архетипів і шаблонів суттєво підвищує повторне використання даних, їхню міжсистемну сумісність та адаптивність інформаційних систем до нових вимог, не втрачаючи вже зібраної інформації [26]. Такі клінічні інформаційні моделі дозволяють описувати показники стану здоров'я та фактори ризику як структуровані «будівельні блоки», пов'язані з міжнародними термінологіями (SNOMED CT, LOINC) й використовувані у різних застосунках – від клінічної практики до публічного здоров'я.

ISO 13606 важливий як нормативний каркас для:

- формалізації структури реєстрів і карток моніторингу стану здоров'я населення;
- забезпечення єдиних вимог до цілісності, версіонування та трасованості даних;
- підтримки можливості автоматичного аналізу й обміну інформацією між закладами, регіонами, національними реєстрами та міжнародними системами.

VI. HL7 FHIR, SNOMED CT ТА LOINC ЯК ОСНОВА СЕМАНТИЧНОЇ ІНТЕРОПЕРАБЕЛЬНОСТІ

Сучасні підходи до інтеграції медичних даних спираються на поєднання транспортних стандартів (HL7, FHIR) та клінічних термінологій (SNOMED CT, LOINC).

Недавній критичний огляд стандартів інтероперабельності детально аналізує еволюцію HL7, структуру FHIR-ресурсів і їхню роль у створенні гнучких API-орієнтованих інфраструктур для обміну медичною інформацією [27]. У 2025 р. оприлюднено результати глобального опитування щодо впровадження FHIR, які показують, що цей стандарт стає де-факто основою для побудови національних

платформ обміну, у тому числі систем нагляд за НІЗ і реєстрів населення [28].

SNOMED CT використовується як багатовимірною клінічною онтологією, яка забезпечує єдину мову для опису діагнозів, клінічних станів, процедур та спостережень [8]. LOINC спеціалізується на кодуванні лабораторних тестів, вимірювань і клінічних шкал. Спільний проєкт LOINC–SNOMED, що отримав новий імпульс у 2022-2025 рр., дозволив створити спільну онтологічну основу для лабораторних спостережень, завдяки чому результати лабораторних досліджень можуть бути однозначно інтерпретовані й повторно використані в різних системах [29, 30].

Стандарти FHIR [10], SNOMED CT [8] та LOINC важливі з кількох причин:

- вони забезпечують однозначне кодування критеріїв стану здоров'я (наприклад, спостереження типу «артеріальний тиск», «глікований гемоглобін», «щоденне куріння тютюну») і їхніх значень;
- дозволяють формувати структуровані FHIR-ресурси Спостереження, Стан, Анкета-Опитувальник (Observation, Condition, QuestionnaireResponse), які безпосередньо відповідають логіці STEPS та іншим опитувальникам BOOЗ;
- спрощують інтеграцію національних даних у міжнародні дослідницькі консорціуми й репозиторії, де використання цих термінологій є стандартом де-факто.

Отже, деталізований аналіз цих стандартів має включати опис ресурсів і профілів FHIR, відповідних ієрархій SNOMED CT та кодів LOINC, що будуть застосовані для опису показників у системі моніторингу.

У 2017 р. ОЕСР ухвалила Рекомендацію щодо управління медичними даними, яка стала рамкою для формування національних політик у сфері доступу до даних, їхнього повторного використання та захисту. Звіт «Управління медичними даними в цифрову епоху» (2022) узагальнює досвід країн – членів ОЕСР щодо реалізації цієї Рекомендації описують типові моделі

управління даними, механізми доступу до знеособлених даних для дослідницьких цілей, а також інструменти прозорості для громадськості.

Окремий аналітичний звіт ОЕСР 2023 р. присвячено прогресу в упровадженні та використанні систем електронних медичних записів у країнах ОЕСР. У документі показано, що попри високий рівень розповсюдження ЕМЗ-систем, їхній потенціал для вторинного використання даних у сфері публічного здоров'я часто недовикористовується через фрагментацію стандартів, обмежену інтеоперабельність та недостатню якість даних.

Для розроблення методології профілактики ці документи задають орієнтири для:

- розбудови національної моделі управління реєстрами стану здоров'я населення (роль державних органів, центрів даних, етичних комітетів);
- формування прозорих процедур доступу до знеособлених даних для наукових досліджень і політичного аналізу;
- визначення показників якості даних (повнота, точність, своєчасність, узгодженість), які мають бути вбудовані в систему моніторингу з самого початку.

Нове дослідження 2024 р., присвячене оцінці якості даних ЕМЗ та показників ефективності, надає практичні рекомендації щодо створення реплікованих протоколів аудиту якості, які можуть бути використані й у майбутніх українських реєстрах [32].

Загальний регламент ЄС із захисту даних (Regulation (EU) 2016/679, GDPR) – ключовий нормативний акт, який встановлює рамки обробки персональних даних, у тому числі медичної інформації, в державах-членах ЄС. Офіційний текст Регламенту доступний на порталі EUR-Lex [33] та у структурованому вигляді на офіційному сайті. Документ закріплює принципи законності, справедливості та прозорості обробки; цільового обмеження; мінімізації даних; точності; обмеження строків зберігання; цілісності та

конфіденційності; підзвітності контролерів даних.

На особливу увагу в контексті медичних даних заслуговують:

- статті, що регулюють обробку «особливих категорій даних», до яких належить інформація про здоров'я;
- положення щодо прав суб'єктів даних (право на доступ, виправлення, обмеження обробки, «право бути забутим»);
- вимоги до проведення оцінки впливу на захист даних для високоризикових операцій, до яких відносяться масштабні системи моніторингу здоров'я населення;
- правила передачі даних у треті країни та міжнародні організації.

З огляду на євроінтеграційний курс України й тенденцію до гармонізації законодавства у сфері персональних даних, GDPR є орієнтиром для побудови національної системи правових гарантій при зборі й обробці медико-статистичної інформації про населення. Аналіз положень Регламенту дозволяє сформулювати вимоги до анонімізації, псевдонімізації, управління доступом, логування операцій з даними та механізмів інформування населення про використання їхніх даних у профілактичних цілях.

Правову основу для створення системи моніторингу стану здоров'я населення в Україні формують кілька базових законів. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» визначає право громадян на охорону здоров'я, принципи організації системи медичної допомоги, а також загальні засади ведення медичної документації та інформаційних ресурсів у сфері охорони здоров'я [14]. Цей закон задає контекст, у якому будь-яка система моніторингу має забезпечувати поєднання профілактичної спрямованості, доказовості та дотримання прав пацієнта.

Закон України «Про захист персональних даних» регламентує правові відносини, пов'язані із захистом і обробкою персональних даних, включаючи медичну інформацію [15]. Він визначає статус

володільців і розпорядників персональних даних, умови надання згоди суб'єктами даних, вимоги до повідомлення про мету обробки, права осіб щодо доступу та виправлення інформації, а також механізми державного нагляду. Окремі аналітичні огляди 2025 р. підкреслюють, що українське законодавство поступово адаптується до європейських стандартів, зокрема через імплементацію положень, наближених до GDPR [34].

Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» закладає економічну основу реформи фінансування охорони здоров'я, визначаючи програму медичних гарантій, роль НСЗУ та вимоги до електронної системи охорони здоров'я як інструменту реєстрації наданих послуг. Офіційні матеріали МОЗ (Міністерство охорони здоров'я), присвячені підсумкам перших років реформи, окремо наголошують, що прозоре контрагування закладів та оплату послуг за принципом «гроші йдуть за пацієнтом» неможливо реалізувати без якісних, стандартизованих даних про захворюваність, обсяги медичної допомоги та результати лікування.

Разом ці акти визначають нормативні рамки, в яких повинні бути спроектовані й експлуатовані реєстри стану здоров'я та факторів ризику: від визначення мети їх функціонування і прав пацієнтів до вимог щодо режиму обробки персональних даних, інформаційної безпеки та підзвітності державних органів і постачальників послуг.

VII. СТАНДАРТИ ISO У СФЕРІ ЗДОРОВ'Я ТА ОБРОБКИ МЕДИЧНИХ ДАНИХ

ISO 13606 – Електронна комунікація щодо медичних записів (Electronic Health Record Communication) – це базовий стандарт для обміну даними електронної медичної картки (EHR) між різними інформаційними системами охорони

здоров'я. Частина 1 стандарту визначає референтну модель, яка описує, як структуровано клінічні дані в електронній картці пацієнта.

Стандарт складається з кількох частин:

- ISO 13606-1:2019 – Референтна модель описує базові сутності EHR:
 - *Композиції* – логічно завершені блоки (епікриз, запис візиту);
 - *Розділи* – внутрішні розділи запису (анамнез, огляд, рекомендації);
 - *Записи / Елементи* – окремі спостереження, призначення, результати;
 - механізми версіонування, підпису та збереження цілісності записів.
- ISO 13606-4:2019 – Безпека [36] визначає методологію призначення привілеїв доступу до елементів EHR, політики контролю доступу, контекстні обмеження (роль, місце, час доступу тощо). Стандарт прямо прив'язаний до референтної моделі – права доступу задаються на рівні конкретних структурних елементів.

Ключова ідея ISO 13606 полягає в поділі на два рівні:

1. Референтна модель – «кістяк» EHR (структура контейнерів даних).
2. Архетипи / шаблони – клінічні моделі для конкретних об'єктів (АТ, ІМТ, епізод гіпертонічної хвороби тощо), які описують:
 - обов'язкові та необов'язкові елементи;
 - допустимі діапазони значень;
 - зв'язки з клінічними термінологіями (SNOMED CT, LOINC тощо).

Сучасні роботи (наприклад, [37]) показують, що ISO 13606 може кооперуватися з іншими моделями – openEHR, HL7 FHIR – через спільне використання архетипів та профілів. Це важливо для побудови гнучкої архітектури національних реєстрів.

Для завдання стандартизації критеріїв оцінки стану здоров'я ISO 13606 дає кілька критично важливих можливостей:

1. Структуроване подання показників здоров'я – можна задати архетипи для:
 - «Профіль кардіометаболічного ризику» (АТ, ІМТ,

ліпідний профіль, глюкоза, глікований гемоглобін);

- «Профіль поведінкових факторів ризику» (куріння, алкоголь, фізична активність, харчування);

- «Епізод захворювання» (діагноз за МКХ-11, застосовані втручання, результат).

2. Однозначний обмін даними між установами – якщо всі ЗОЗ описують карти пацієнтів у відповідності до архетипів ISO 13606, дані про фактори ризику й епізоди захворювань можна агрегувати й аналізувати на рівні району, регіону, країни без втрати змісту.

3. Підтримка багатьох версій критеріїв – референтна модель передбачає версіонування: можна оновлювати критерії ризику (наприклад, змінити пороги АТ згідно з новими рекомендаціями), не втрачаючи історичних даних.

Огляд [37] демонструє, що архетипний підхід (у т. ч. згідно з ISO 13606) суттєво підвищує повторну використаність даних для досліджень, реєстрів та систем підтримки прийняття рішень. Для нашої розробки це означає, що критерії оцінки стану здоров'я доцільно одразу формалізувати як архетипи / шаблони, сумісні з ISO 13606.

ISO/HL7 27931 формалізує добре відомий стандарт HL7 v2 – «класичний» текстовий протокол обміну повідомленнями між медичними системами (лабораторії, госпітальні системи, реєстратури, страхові компанії). Він історично забезпечував:

- передачу демографічних даних пацієнта;
- результати лабораторних досліджень;
- інформацію про госпіталізацію, виписку, направлення;
- повідомлення про спостереження, процедури, рецепти.

У багатьох країнах HL7 v2 досі є «діючим і єдиним» для транспортного рівня інтеграції. Однак для нових проєктів, особливо з фокусом на публічне здоров'я та

реєстри, дедалі частіше використовують HL7 FHIR [39].

FHIR – відносно новий стандарт, який описує медичні дані у вигляді ресурсів, що передаються через REST-API, повідомлення, документи тощо. Ключові ресурси для нашої задачі:

- Пацієнт (Patient) – ідентифіковані або псевдонімізовані (неідентифіковані) дані про особу;

- Спостереження (Observation) – окреме спостереження (АТ, лабораторний показник, ІМТ, шкала ризику);

- Стан (Condition) – діагноз / стан (наприклад, «Ішемічна хвороба серця»);

- Анкета/Опитувальник з відповідями (Questionnaire / QuestionnaireResponse) – структуровані опитувальники (аналог модулів STEPS);

- Прийом, Процедура, Медичний висновок (Encounter, Procedure, MedicationStatement) – для відстеження контакту з системою охорони здоров'я.

Літературний огляд [40] показав, що за 2017-2023 рр. FHIR став де-факто стандартом інтеоперабельності, особливо для цифрових екосистем хронічних захворювань, і велика кількість інструкцій користувачів задає уніфіковані профілі для конкретних випадків (діабет, онкологія, телемоніторинг тощо).

Інший огляд [41] підкреслює, що FHIR дає змогу:

- будувати єдині профілі даних для реєстрів НІЗ;

- реалізувати мобільні й телемедичні сервіси, сумісні з клінічними системами;

- забезпечувати гнучкий механізм розширень без руйнування базової моделі.

Також було оцінено «покриття» FHIR для трьох публічних реєстрів здоров'я й показали, що стандарт здатний повністю або частково відобразити всі потрібні елементи даних, особливо при використанні профілів і розширень [42].

Для критеріїв оцінки стану здоров'я FHIR корисний тим, що:

1. Критерії можна моделювати як профілі ресурсу Спостереження – наприклад, «Серцево-судинний ризик», «Щоденний статус куріння», «Кількість хвилин фізичної активності на тиждень», зі строго визначеними кодами (LOINC/SNOMED), одиницями вимірювання та порогами.

2. Опитувальники (поведінкові фактори) моделюються як Анкети/Анкети-опитувальники, що дає:

- аналізувати всі питання/відповіді за допомогою машинного навчання (МН);
- можливість автоматичного розрахунку ризикових індексів;
- інтеграцію з мобільними додатками для самозвітування.

3. FHIR дозволяє створити національний публічний API для обміну даними моніторингу між ЗОЗ (заклад охорони здоров'я), страховими компаніями, НСЗУ, науковими установами, дослідницькими центрами, забезпечуючи при цьому аутентифікацію, авторизацію, контроль доступу.

Окремі роботи (наприклад, [43]) демонструють потенціал поєднання FHIR-даних з методами ШІ (штучного інтелекту) для аналізу ризиків та підтримки прийняття рішень у публічному здоров'ї.

ISO 15189 – Медичні лабораторії: вимоги до якості та компетентності (Medical laboratories – Requirements for quality and competence) – ключовий міжнародний стандарт, що визначає вимоги до системи управління якістю та компетентності медичних лабораторій [44].

Стандарт містить вимоги до:

- Системи менеджменту якості (політика, процеси, документація; орієнтація на ISO 9001 [45], але з урахуванням клінічної специфіки).
- Компетентності персоналу – освітні й кваліфікаційні вимоги, безперервний професійний розвиток.

- Переданалітичного етапу – ідентифікація пацієнта, підготовка до забору, транспортування проб.

- Аналітичного етапу – валідація методик, калібрування, внутрішній контроль якості, зовнішня оцінка.

- Післяаналітичного етапу – валідація результатів, інтерпретація, звітність, терміни надання результатів.

- Управління ризиками, невідповідностями, інцидентами – аналіз причин, коригувальні дії, безперервне вдосконалення.

- РОСТ (point-of-care testing / тестування в місці надання медичної допомоги) – новий акцент версії 2022 р., що важливий для телемедицини та скринінгових програм.

Публікація [46] узагальнює зміни в порівнянні з попередньою редакцією: перехід на ризик-орієнтований підхід, посилення вимог до інформаційних систем лабораторій та їхньої інтеграції, розширення розділів щодо безпеки пацієнтів і простежуваності результатів.

Аналітичний огляд [47] підкреслює, що стандарт:

- фактично є обов'язковим критерієм для акредитації лабораторій у багатьох країнах;

- поширює свої вимоги на власні діагностичні методики й прилади;

- прив'язаний до європейських регуляторних рамок для медичних виробів (Regulation (EU) 2017/746) [48].

Якщо критерії стану здоров'я включають лабораторні показники (глюкоза, ліпіди, глікований гемоглобін, креатинін, маркери запалення тощо), їхня інтерпретація має сенс лише за умови, що:

- лабораторні вимірювання простежувані до референтних методик;

- похибки, межі виявлення, діапазони норм коректно визначені;

- внутрішній та зовнішній контроль якості забезпечує відсутність систематичних зміщень між лабораторіями.

ISO 15189 є джерелом вимог, які можна включити до методології моніторингу як критерії прийнятності даних:

- брати до аналізу лише результати з лабораторій, акредитованих за ISO 15189;
- визначати інтервали довіри для епідеміологічних показників з урахуванням лабораторної похибки;
- описувати у протоколах моніторингу процедури ручної / автоматичної валідації результатів (наприклад, повторне вимірювання при критичних значеннях).

Окремі дослідження 2020-2024 рр. показують, що впровадження ISO 15189 у національних лабораторних мережах прямо корелює з покращенням точності епідеміологічних оцінок (наприклад, щодо поширеності діабету чи дисліпідемій), оскільки зменшується міжлабораторна варіабельність [44, 47].

У контексті зберігання й обробки великих масивів медичних даних особливого значення набувають стандарти кібербезпеки та управління інформаційною безпекою.

ISO/IEC 27001:2022 – Information Security Management Systems (Системи управління інформаційною безпекою) – найпоширеніший міжнародний стандарт, який задає вимоги до системи управління інформаційною безпекою для будь-яких організацій, включно з медичними.

Ключові елементи ISO 27001:

- Контекст організації й аналіз ризиків: ідентифікація активів (у нашому випадку – реєстри населення, ЕМЗ, аналітичні сховища), загроз, вразливостей, оцінка ризиків.
- Політика та процеси безпеки: управління доступом, криптографічний захист, реагування на інциденти, резервне копіювання, безперервність діяльності.
- Додаток А (2022) – 93 контролі безпеки за напрямками: організаційні, кадрові, фізичні, технологічні.
- Цикл PDCA (Plan-Do-Check-Act / планування-виконання-перевірка-дія) і безперервне вдосконалення – регулярні аудити, коригувальні дії.

Огляд [50] показує, що впровадження ISO 27001 підвищує захищеність критичних інформаційних ресурсів та зміцнює довіру користувачів; при цьому медичні організації серед найбільш зацікавлених у сертифікації галузей через високу чутливість даних.

У практичних кейсах 2024-2025 рр. (наприклад, опис інфраструктури Epigene Labs для геномних даних [51]) показано, як ISO 27001 поєднують з галузевими вимогами (GDPR) для формування «безпеки понад усе» архітектури з чітким контролем доступу, сегментацією мережі, шифруванням і планами безперервності.

ISO/SAE 21434:2021 – Road vehicles – Cybersecurity engineering (Дорожні транспортні засоби – Інженерія кібербезпеки) [52] – спеціалізований стандарт з кібербезпеки для дорожніх транспортних засобів, розроблений спільно ISO та SAE. Попри «автомобільний» фокус, він задає універсальну логіку кіберінженерії, яка може бути використана як методологічна основа й для інших кіберфізичних систем, включно з:

- медичними пристроями, підключеними до мережі;
 - телемедичними комплексами;
 - периферійними сенсорними пристроями для моніторингу стану здоров'я.
- Стандарт:
- поширюється на весь життєвий цикл систем – від концепції та проектування до експлуатації й виведення з експлуатації;
 - вимагає систематичного аналізу загроз та оцінка ризиків (Threat Analysis and Risk Assessment (TARA));
 - описує вимоги до Системи управління кібербезпекою (Cybersecurity Management System (CSMS)), культури безпеки, процесів моніторингу вразливостей, реагування на інциденти, постійного вдосконалення.

Дослідження в галузі автомобільної кібербезпеки [55] демонструють, як статистичні дані та моделювання ризиків застосовують для обґрунтування рівня безпеки згідно з вимогами ISO/SAE 21434

[52]. Ці підходи (TARA, безпека за замовчуванням, управління життєвим циклом) цілком релевантні для медичних інформаційних систем і пристроїв, особливо з огляду на вимоги Регламенту (EU) 2017/745/746 [48] щодо кібербезпеки медичних виробів.

Для безпосередньо медичного контексту важливим доповненням до ISO 27001 – стандарт, який базується на ISO/IEC 27002:2022 і пропонує набір контролів інформаційної безпеки саме для організацій охорони здоров'я (керовані доступи до EHR, специфіка конфіденційності, логування клінічних операцій, тощо).

У ЄС правові рамки задає GDPR (Regulation (EU) 2016/679) – обробка «особливих категорій даних», включно з даними про здоров'я, вимагає високого рівня технічних і організаційних заходів (псевдонімізація, шифрування, DPIA тощо) [53], а в Україні:

- Закон «Про захист персональних даних» [15] – встановлює загальні вимоги до обробки персональних і медичних даних (правові підстави, права суб'єктів, обов'язки володільців).

- Закон «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [14] – визначає принцип конфіденційності медичної інформації та вимоги щодо її збереження.

Для моніторингу стану здоров'я населення логічним є поєднання:

- ISO 27001 + ISO 27799 – як технічна й організаційна основа захисту даних;
- GDPR + українські закони – як правова рамка;
- підходів TARA з ISO/SAE 21434 – як методології аналізу й управління ризиками для складних розподілених систем моніторингу здоров'я.

ISO 9999 – Класифікація допоміжних засобів (Assistive products – Classification and terminology) – міжнародний стандарт, що задає класифікацію та термінологію допоміжних засобів для осіб з інвалідністю [57].

Структура стандарту ISO 9999:

- встановлює ієрархічну класифікацію виробів:
 - рівень *класів* (наприклад, засоби для мобільності, засоби для самообслуговування, засоби для комунікації);
 - *підкласи* та групи (наприклад, інвалідні візки, допоміжні ортези, слухові апарати);
 - визначає уніфіковані терміни та визначення для кожного типу засобу;
 - включає як спеціалізовані медичні вироби, так і загальнодоступні продукти, якщо вони використовуються для оптимізації функціонування та зменшення обмежень життєдіяльності;
 - виключає фармацевтичні препарати, немедичні послуги, будівельні модифікації тощо (це прямо зазначено в стандарті).

Актуальна редакція 2022 р. оновлює попередню версію 2016 р., деталізуючи класифікацію у зв'язку з появою нових технологій – «розумні» протези, електронні засоби орієнтації, комунікатори, цифрові системи підтримки когнітивних функцій тощо [57].

В Україні на основі ISO 9999:2016 був розроблений ДСТУ 7202:2019 «Засоби допоміжні для осіб з обмеженням життєдіяльності. Класифікація та термінологія (ISO 9999:2016, NEQ), який діяв з 01.01.2020 до 01.04.2025 [58].

Крім того, в нормативних документах щодо реабілітації та забезпечення технічними засобами реабілітації прямо згадується посилання на міжнародний стандарт ISO 9999:2016 як основу класифікації допоміжних засобів [59]. Це означає, що:

- класифікація допоміжних засобів в українському законодавстві узгоджена із міжнародною;
- дані про забезпечення населення засобами реабілітації потенційно можна співставляти з міжнародними реєстрами.

У контексті оцінки стану здоров'я та факторів ризику ISO 9999 важливий не

стільки як «медико-статистичний», скільки як функціональний стандарт:

1. Він дозволяє стандартизовано описувати рівень функціонування й потреби в допоміжних засобах, що є непрямим показником:

- тяжкості та тривалості хронічних станів;
- наслідків травм та захворювань;
- рівня інвалідизації в популяції.

2. Поєднавши ISO 9999 із Міжнародною класифікацією функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (МКФ, ICF – International Classification of Functioning, Disability and Health) можна будувати інтегральні індикатори:

- «частка осіб, що потребують засобів класу X» у певній віковій / нозологічній групі;
- «рівень задоволеності потреб у допоміжних засобах» як індикатор доступності реабілітаційної допомоги.

3. Для моніторингу профілактики хвороб важливо, що наявність / відсутність належних допоміжних засобів впливає на:

- ризику вторинних ускладнень (падіння, трофічні порушення, декомпенсації);
- рівень фізичної активності, соціальної залученості та психологічного благополуччя.

Включення ISO 9999 до переліку аналізованих документів дозволяє розширити критерії оцінки стану здоров'я за межі суто біомедичних показників (АТ, глюкоза, ІМТ) і врахувати функціональні наслідки захворювань, що особливо важливо в умовах демографічного старіння та зростання потреб у реабілітації.

VIII. ВИСНОВКИ

Аналіз основних міжнародних документів – STEPS, МКХ-11, ISO 13606, стандартів інтероперабельності HL7 FHIR, SNOMED CT і LOINC, рекомендацій ОЕСР, GDPR та ключових законів України дозволяє сформулювати комплексну нормативно-методологічну базу, на якій може

ґрунтуватися уточнення та стандартизація критеріїв оцінки стану здоров'я населення. Він надає змогу не лише описати технічні й правові вимоги до даних, але й обґрунтувати вибір конкретних індикаторів, структур запису та процедур обробки інформації, що є критично важливим для розроблення надійної методології профілактики хвороб на основі моніторингу стану здоров'я й факторів ризику. При розробленні критеріїв оцінки стану здоров'я обґрунтована доцільність проектування відповідних архетипів (наприклад, «кардіометаболічний профіль», «профіль поведінкових факторів ризику») відповідно до логіки ISO 13606, щоб у подальшому забезпечити їхню технічну реалізацію в eHealth-системах.

У сукупності детальний аналіз зазначених у цьому огляді документів дає можливість побудувати методологічно й нормативно узгоджену систему критеріїв, придатну для національного моніторингу здоров'я населення й інтеграції у міжнародні інформаційні простори.

Фінансування. Робота виконана за рахунок бюджетних коштів за договором № ДЗ/166-2025 від 12.02.2025 між Міністерством освіти та науки України та Національним технічним університетом України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» в рамках виконання науково-технічної роботи за державним замовленням «Розроблення методології профілактики хвороб на основі моніторингу стану здоров'я населення та факторів ризику» (державний реєстраційний №0125U001020)..

Конфлікт інтересів. Білошицька О.К. та Бесараб О.Б. як члени редакційної колегії не брали участь у розгляді даної статті. Інші автори не мають конфлікту інтересів.

ORCID ID та внесок авторів.

[0000-0002-2901-9667](https://orcid.org/0000-0002-2901-9667) (А, D, E) Oksana Biloshytska

[0000-0001-5107-8148](https://orcid.org/0000-0001-5107-8148) (B, C) Larysa Bondarenko

[0000-0002-2087-6953](https://orcid.org/0000-0002-2087-6953) (A, B, C) Oleksandr Besarab

А – концепція роботи та дизайн; В – аналіз інформації; С – написання статті; Д – критичний огляд; Е – остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. STEPS Manual. World Health Organization. (2025, November 17). URL: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/systems-tools/steps/manuals>
2. STEPwise approach to NCD risk factor surveillance (STEPS). World Health Organization. <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/systems-tools/steps>
3. Riley L., Guthold R., Cowan M., Savin S., Bhatti L., Armstrong T., Bonita R. The World Health Organization STEPWISE Approach to Noncommunicable Disease Risk-Factor Surveillance: Methods, Challenges, and Opportunities. *American Journal of Public Health*. 2016. Vol. 106, № 1. P. 74–78. DOI: <https://doi.org/10.2105/ajph.2015.302962>
4. ICD-11. World Health Organization. URL: <https://icd.who.int/en/>
5. ISO 13606-1:2019. International Organization for Standardization. URL: <https://www.iso.org/standard/67868.html>
6. Frid S., Expósito M. A. F., Grau-Corral I., Amat-Fernandez C., Mateu M. M., Duran X. P., Lozano-Rubi R. Successful integration of EN/ISO 13606-standardized extracts from a patient mobile app into an electronic health record: description of a methodology. *JMIR Medical Informatics*. 2022. Vol. 10, № 10. Article e40344. DOI: <https://doi.org/10.2196/40344>
7. Home. SNOMED International. URL: <https://www.snomed.org/>
8. What is SNOMED CT. SNOMED International. URL: <https://www.snomed.org/what-is-snomed-ct>
9. About LOINC. LOINC. URL: <https://loinc.org/about/>
10. Index – FHIR V5.0.0. HL7 International. URL: <https://www.hl7.org/fhir/>
11. De Mello B. H., Rigo S. J., Da Costa C. A., Da Rosa Righi R., Donida B., Bez M. R., Schunke L. C. Semantic interoperability in health records standards: a systematic literature review. *Health and Technology*. 2022. Vol. 12, № 2. P. 255–272. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12553-022-00639-w>
12. General Data Protection Regulation (GDPR): legal text. General Data Protection Regulation. URL: <https://gdpr-info.eu/>
13. OECD. Health Data Governance for the Digital Age: Implementing the OECD Recommendation on Health Data Governance. Paris: OECD Publishing, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1787/68b60796-en>
14. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 № 2801-XII. Офіційний вебпортал парламенту України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/2801-12#Text>
15. Про захист персональних даних: Закон України від 01.06.2010 № 2297-VI. Офіційний вебпортал парламенту України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/2297-17>
16. Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення: Закон України від 19.10.2017 № 2168-VIII. Офіційний вебпортал парламенту України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/2168-19>
17. Li E., Clarke J., Neves A. L., Ashrafian H., Darzi A. Electronic Health Records, Interoperability and Patient Safety in health systems of High-income Countries: a Systematic Review protocol. *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, № 7. Article e044941. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044941>
18. Heshajin S. G., Sedghi S., Panahi S., Takian A. A framework for health information governance: a scoping review. *Health Research Policy and Systems*. 2024. Vol. 22, № 1. Article 109. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12961-024-01193-9>
19. Національне дослідження STEPS в Україні. Центр громадського здоров'я. URL: <https://phc.org.ua/naukova-diyalnist/doslidzhennya/doslidzhennya-z-neinfekciynikh-zakhvoryuvan/nacionalne-doslidzhennya-steps-v-ukraini>
20. World Health Organization. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2021 global survey. Geneva: World Health Organization, 2023. URL: <https://hpfhub.info/wp-content/uploads/2024/05/Assessing-National-Capacity-for-the-Prevention-and-Control-of-Noncommunicable-Diseases-Report-of-the-2021-Global-Survey-WHO-2023.pdf>
21. Global Health Data Exchange. GHDx. URL: <https://ghdx.healthdata.org/>
22. International Classification of Diseases (ICD). World Health Organization. URL: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
23. Ballester-Otero C. L., Tavakkoli M., Kontio K., Thelen J., Joos O. H., Guevel C. G., Yáñez M., Becedas R. R., Fruchtmann C. S., Gerger A., Denny K., Munoz D. C. Preparing for ICD-11 transition: lessons from case studies in Argentina and Mexico. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2025. Vol. 49. P. 1. DOI: <https://doi.org/10.26633/rpsp.2025.95>
24. Forster A. J., Chute C. G., Pincus H. A., Ghali W. A. ICD-11: A catalyst for advancing patient safety surveillance globally. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2023. Vol. 21, Suppl. 6. Article 383. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12911-023-02134-2>
25. El-Yafouri R., Klieb L. A scoping review of electronic health records interoperability levels, expectations, approaches, and problems. *Health Informatics Journal*. 2025. Vol. 31, № 4. DOI: <https://doi.org/10.1177/14604582251385986>
26. Palojoki S., Lehtonen L., Vuokko R. Semantic Interoperability of Electronic Health Records: Systematic review of alternative approaches for enhancing patient information availability. *JMIR Medical Informatics*. 2024. Vol. 12. Article e53535. DOI: <https://doi.org/10.2196/53535>
27. A Critical Review of Health Data Interoperability Standards: FHIR, HL7, and Beyond. *World Scientific News*. 2025. Vol. 203. P. 195–233. URL: https://www.researchgate.net/publication/392786216_A_Critical_Review_of_Health_Data_Interoperability_Standards_FHIR_HL7_and_Beyond
28. Survey Results 2025. State of FHIR. URL: <https://hl7chile.cl/wp-content/uploads/2025/06/2025-State-of-FHIR-Survey-Report.pdf>
29. LOINC / SNOMED CT. Regenstrief Institute, Inc.; SNOMED International. URL: <https://loincsnomed.org/>
30. Ontology 2.0 deepens LOINC-SNOMED collaboration, speeds global lab interoperability. SNOMED International. URL: <https://www.snomed.org/news/ontology-20-deepens-loinc-snomed-collaboration-speeds-global-lab-interoperability>

[2.0-deepens-loinc%C2%AE-snomed-collaboration%2C-speeds-global-lab-interoperability](#)

31. Sławomirski L. et al. Progress on implementing and using electronic health record systems: Developments in OECD countries as of 2021. OECD Health Working Papers. 2023. № 160. Paris: OECD Publishing. DOI: <https://doi.org/10.1787/4f4ce846-en>
32. Penev Y. P., Buchanan T. R., Ruppert M. M., Liu M., Shekouhi R., Guan Z., Balch J., Ozragat-Baslanti T., Shickel B., Loftus T. J., Bihorac A. Electronic Health Record Data Quality and Performance Assessments: Scoping review. JMIR Medical Informatics. 2024. Vol. 12. Article e58130. DOI: <https://doi.org/10.2196/58130>
33. Regulation (EU) 2016/679 – General Data Protection Regulation. EUR-Lex. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/eng>
34. Data protection laws in Ukraine. Data Protection Laws of the World. DLA Piper. URL: <https://www.dlapiperdataprotection.com/index.html?c=UA&t=law>
35. Що змінилося за рік після прийняття закону про медичну реформу. Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://moz.gov.ua/uk/scho-zminilosja-za-rik-pislja-prijnjattja-zakonu-pro-medichnu-reformu-->
36. ISO 13606-4:2019. International Organization for Standardization. URL: <https://www.iso.org/standard/62306.html>
37. Pedrera-Jiménez M., García-Barrio N., Frid S., Moner D., Boscá-Tomás D., Lozano-Rubí R., Kalra D., Beale T., Muñoz-Carrero A., Serrano-Balazote P. Can OpenEHR, ISO 13606, and HL7 FHIR work together? An agnostic approach for the selection and application of electronic health record standards to the Next-Generation health data spaces. Journal of Medical Internet Research. 2023. Vol. 25. Article e48702. DOI: <https://doi.org/10.2196/48702>
38. ISO/HL7 27931:2009. International Organization for Standardization. URL: <https://www.iso.org/standard/44428.html>
39. HL7 FHIR Release 5. Index – FHIR V5.0.0. HL7 International. URL: <https://www.hl7.org/fhir/>
40. Gazzarata R., Almeida J., Lindsköld L., Cangioli G., Gaeta E., Fico G., Chronaki C. E. HL7 Fast Healthcare Interoperability Resources (HL7 FHIR) in digital healthcare ecosystems for chronic disease management: Scoping review. International Journal of Medical Informatics. 2024. Vol. 189. Article 105507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2024.105507>
41. Tabari P., Costagliola G., De Rosa M., Boeker M. State-of-the-Art Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR)-Based Data Model and Structure Implementations: Systematic Scoping Review. JMIR Medical Informatics. 2024. Vol. 12. Article e58445. DOI: <https://doi.org/10.2196/58445>
42. Bikkanuri M., Robins T. T., Wong L., Seker E., Greer M. L., Williams T. B., Garza M. Y. Measuring the coverage of the HL7 FHIR standard in supporting data acquisition for 3 public health registries. Journal of Medical Systems. 2024. Vol. 48, № 1. Article 18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10916-023-02033-z>
43. Li Y., Wang H., Yerebakan H. Z., Shinagawa Y., Luo Y. FHIR-GPT Enhances Health Interoperability with Large Language Models. NEJM AI. 2024. Vol. 1, № 8. DOI: <https://doi.org/10.1056/aics2300301>
44. ISO 15189:2022. International Organization for Standardization. URL: <https://www.iso.org/standard/76677.html>
45. ISO 9001:2015. International Organization for Standardization. URL: <https://www.iso.org/standard/62085.html>
46. Pradhan S., Gautam K., Pant V. ISO 15189:2022; what's new in new? Journal of Pathology of Nepal. 2023. Vol. 13, № 1. P. 2027–2028. DOI: <https://doi.org/10.3126/jpn.v13i1.52487>
47. Hafen U. ISO 15189 for medical laboratories. Regulatory Knowledge for Medical Devices. URL: <https://blog.johner-institute.com/regulatory-affairs/iso-15189-medical-laboratories/>
48. Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices. EUR-Lex. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/eng>
49. ISO/IEC 27001:2022. International Organization for Standardization. URL: <https://www.iso.org/standard/27001>
50. Kitsios F., Chatzidimitriou E., Kamariotou M. The ISO/IEC 27001 Information Security Management Standard: How to Extract Value from Data in the IT Sector. Sustainability. 2023. Vol. 15, № 7. Article 5828. DOI: <https://doi.org/10.3390/su15075828>
51. ISO 27001 and HDS: How we built a security-first infrastructure for health data. Epigene Labs. URL: <https://www.epigenelabs.com/resources/iso-27001-hds-health-data-security/>
52. ISO/SAE 21434:2021. International Organization for Standardization. URL: <https://www.iso.org/standard/70918.html>
53. Panda P. K. ISO/SAE 21434 Compliance in Automotive Cybersecurity. einfochips. URL: <https://www.einfochips.com/blog/automotive-cybersecurity-compliance-with-iso-sae-21434/>
54. Cybersecurity Engineering: Bridging the security gaps in advanced automotive systems and ISO/SAE 21434. IEEE Xplore. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10200490>
55. Japs S., Kargl F., Anacker H., Dumitrescu R. Why make it hard? Usage of aggregated statistical data for risk assessment of damage scenarios in the context of ISO/SAE 21434. Procedia CIRP. 2022. Vol. 109. P. 293–298. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procir.2022.05.252>
56. ISO/IEC 27002:2022. International Organization for Standardization. URL: <https://www.iso.org/standard/75652.html>
57. ISO 9999:2022. International Organization for Standardization. URL: <https://www.iso.org/standard/72464.html>
58. ДСТУ 7202:2019. Засоби допоміжні для осіб з обмеженням життєдіяльності. Класифікація та термінологія (ISO 9999:2016, NEQ). URL: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=82495
59. Про внесення змін до Закону України “Про реабілітацію осіб з інвалідністю в Україні” щодо приведення у відповідність із деякими законодавчими актами. LIGA:ZAKON. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/GI03991A?an=3>
60. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization. URL: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>

61. Міжнародна класифікація функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я. Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://moz.gov.ua/uk/mkf>

REFERENCES

1. World Health Organization, "STEPS Manual," 2025. [Online]. Available: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/systems-tools/steps/manuals>.
2. World Health Organization, "STEPwise approach to NCD risk factor surveillance (STEPS)," 2025. [Online]. Available: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/systems-tools/steps>.
3. L. Riley *et al.*, "The World Health Organization STEPwise approach to noncommunicable disease risk-factor surveillance: Methods, challenges, and opportunities," *American Journal of Public Health*, vol. 106, no. 1, pp. 74–78, 2016, doi: 10.2105/AJPH.2015.302962.
4. World Health Organization, "ICD-11." [Online]. Available: <https://icd.who.int/en/>.
5. International Organization for Standardization, "ISO 13606-1:2019." [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/67868.html>.
6. S. Frid *et al.*, "Successful integration of EN/ISO 13606-standardized extracts from a patient mobile app into an electronic health record: Description of a methodology," *JMIR Medical Informatics*, vol. 10, no. 10, Art. no. e40344, 2022, doi: 10.2196/40344.
7. SNOMED International, "Home." [Online]. Available: <https://www.snomed.org/>.
8. SNOMED International, "What is SNOMED CT." [Online]. Available: <https://www.snomed.org/what-is-snomed-ct>.
9. LOINC, "About LOINC," 2019. [Online]. Available: <https://loinc.org/about/>.
10. HL7 International, "Index – FHIR V5.0.0." [Online]. Available: <https://www.hl7.org/fhir/>.
11. B. H. De Mello *et al.*, "Semantic interoperability in health records standards: A systematic literature review," *Health and Technology*, vol. 12, no. 2, pp. 255–272, 2022, doi: 10.1007/s12553-022-00639-w.
12. General Data Protection Regulation, "General Data Protection Regulation (GDPR) – legal text," 2024. [Online]. Available: <https://gdpr-info.eu/>.
13. OECD, *Health Data Governance for the Digital Age: Implementing the OECD Recommendation on Health Data Governance*. Paris, France: OECD Publishing, 2022, doi: 10.1787/68b60796-en.
14. Verkhovna Rada of Ukraine, "Fundamentals of Ukrainian legislation on health care: Law of Ukraine dated November 19, 1992 No. 2801-XII." [Online]. Available: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/2801-12#Text>. (in Ukrainian)
15. Verkhovna Rada of Ukraine, "On personal data protection: Law of Ukraine dated June 1, 2010 No. 2297-VI." [Online]. Available: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/2297-17>. (in Ukrainian)
16. Verkhovna Rada of Ukraine, "On state financial guarantees of medical care for the population: Law of Ukraine dated October 19, 2017 No. 2168-VIII." [Online]. Available: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/2168-19>. (in Ukrainian)
17. E. Li, J. Clarke, A. L. Neves, H. Ashrafian, and A. Darzi, "Electronic health records, interoperability and patient safety in health systems of high-income countries: A systematic review protocol," *BMJ Open*, vol. 11, no. 7, Art. no. e044941, 2021, doi: 10.1136/bmjopen-2020-044941.
18. S. G. Heshajin, S. Sedghi, S. Panahi, and A. Takian, "A framework for health information governance: A scoping review," *Health Research Policy and Systems*, vol. 22, no. 1, Art. no. 109, 2024, doi: 10.1186/s12961-024-01193-9.
19. Public Health Center of Ukraine, "National STEPS survey in Ukraine." [Online]. Available: <https://phc.org.ua/naukova-diyalnist/doslidzhennya/doslidzhennya-z-neinfekciynikh-zakhvoryuvan/nacionalne-doslidzhennya-steps-v-ukraini> (in Ukrainian).
20. World Health Organization, *Assessing National Capacity for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: Report of the 2021 Global Survey*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2023.
21. Institute for Health Metrics and Evaluation, "Global Health Data Exchange." [Online]. Available: <https://ghdx.healthdata.org/>.
22. World Health Organization, "International Classification of Diseases (ICD)," 2025. [Online]. Available: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
23. C. L. Ballester-Otero *et al.*, "Preparing for ICD-11 transition: Lessons from case studies in Argentina and Mexico," *Revista Panamericana de Salud Pública*, vol. 49, p. 1, 2025, doi: 10.26633/RPSP.2025.95.
24. A. J. Forster, C. G. Chute, H. A. Pincus, and W. A. Ghali, "ICD-11: A catalyst for advancing patient safety surveillance globally," *BMC Medical Informatics and Decision Making*, vol. 21, suppl. 6, Art. no. 383, 2023, doi: 10.1186/s12911-023-02134-2.
25. R. El-Yafouri and L. Klieb, "A scoping review of electronic health records interoperability levels, expectations, approaches, and problems," *Health Informatics Journal*, vol. 31, no. 4, 2025, doi: 10.1177/14604582251385986.
26. S. Palojoki, L. Lehtonen, and R. Vuokko, "Semantic interoperability of electronic health records: Systematic review of alternative approaches for enhancing patient information availability," *JMIR Medical Informatics*, vol. 12, Art. no. e53535, 2024, doi: 10.2196/53535.
27. "A critical review of health data interoperability standards: FHIR, HL7, and beyond," *World Scientific News*, vol. 203, pp. 195–233, 2025. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/392786216_A_Critical_Review_of_Health_Data_Interoperability_Standards_FHIR_HL7_and_Beyond.
28. State of FHIR, "Survey results 2025." [Online]. Available: <https://hl7chile.cl/wp-content/uploads/2025/06/2025-State-of-FHIR-Survey-Report.pdf>.
29. Regenstrief Institute and SNOMED International, "LOINC / SNOMED CT." [Online]. Available: <https://loincsnomed.org/>.
30. SNOMED International, "Ontology 2.0 deepens LOINC-SNOMED collaboration, speeds global lab

- interoperability.” [Online]. Available: <https://www.snomed.org/news/ontology-2.0-deepens-loinc%C2%AE-snomed-collaboration%C2-speeds-global-lab-interoperability>.
31. L. Slawomirski *et al.*, “Progress on implementing and using electronic health record systems: Developments in OECD countries as of 2021,” *OECD Health Working Papers*, no. 160, 2023, doi: 10.1787/4f4ce846-en.
32. Y. P. Penev *et al.*, “Electronic health record data quality and performance assessments: Scoping review,” *JMIR Medical Informatics*, vol. 12, Art. no. e58130, 2024, doi: 10.2196/58130.
33. European Parliament and Council of the European Union, “Regulation (EU) 2016/679 – General Data Protection Regulation.” [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/eng>.
34. DLA Piper, “Data protection laws in Ukraine,” *Data Protection Laws of the World*. [Online]. Available: <https://www.dlapiperdataprotection.com/index.html?c=UA&t=law>.
35. Ministry of Health of Ukraine, “What changed in the year after the adoption of the medical reform law,” 2018. [Online]. Available: <https://moz.gov.ua/uk/scho-zminilosja-zarik-pislja-prijnjattja-zakonu-pro-medichnu-reformu--> (in Ukrainian)
36. International Organization for Standardization, “ISO 13606-4:2019.” [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/62306.html>.
37. M. Pedrera-Jiménez *et al.*, “Can OpenEHR, ISO 13606, and HL7 FHIR work together? An agnostic approach for the selection and application of electronic health record standards to the next-generation health data spaces,” *Journal of Medical Internet Research*, vol. 25, Art. no. e48702, 2023, doi: 10.2196/48702.
38. International Organization for Standardization, “ISO/HL7 27931:2009.” [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/44428.html>.
39. HL7 International, “HL7 FHIR Release 5. Index – FHIR V5.0.0.” [Online]. Available: <https://www.hl7.org/fhir/>.
40. R. Gazzarata *et al.*, “HL7 Fast Healthcare Interoperability Resources (HL7 FHIR) in digital healthcare ecosystems for chronic disease management: Scoping review,” *International Journal of Medical Informatics*, vol. 189, Art. no. 105507, 2024, doi: 10.1016/j.ijmedinf.2024.105507.
41. P. Tabari, G. Costagliola, M. De Rosa, and M. Boeker, “State-of-the-art Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR)-based data model and structure implementations: Systematic scoping review,” *JMIR Medical Informatics*, vol. 12, Art. no. e58445, 2024, doi: 10.2196/58445.
42. M. Bikkanuri *et al.*, “Measuring the coverage of the HL7 FHIR standard in supporting data acquisition for 3 public health registries,” *Journal of Medical Systems*, vol. 48, no. 1, Art. no. 18, 2024, doi: 10.1007/s10916-023-02033-z.
43. Y. Li, H. Wang, H. Z. Yerebakan, Y. Shinagawa, and Y. Luo, “FHIR-GPT enhances health interoperability with large language models,” *NEJM AI*, vol. 1, no. 8, 2024, doi: 10.1056/AIcs2300301.
44. International Organization for Standardization, “ISO 15189:2022.” [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/76677.html>.
45. International Organization for Standardization, “ISO 9001:2015.” [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/62085.html>.
46. S. Pradhan, K. Gautam, and V. Pant, “ISO 15189:2022; What’s new in new?” *Journal of Pathology of Nepal*, vol. 13, no. 1, pp. 2027–2028, 2023, doi: 10.3126/jpn.v13i1.52487.
47. U. Hafen, “ISO 15189 for medical laboratories,” *Regulatory Knowledge for Medical Devices*, 2025. [Online]. Available: <https://blog.jobner-institute.com/regulatory-affairs/iso-15189-medical-laboratories/>.
48. European Parliament and Council of the European Union, “Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices.” [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/eng>.
49. International Organization for Standardization, “ISO/IEC 27001:2022.” [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/27001>.
50. F. Kitsios, E. Chatzidimitriou, and M. Kamariotou, “The ISO/IEC 27001 information security management standard: How to extract value from data in the IT sector,” *Sustainability*, vol. 15, no. 7, Art. no. 5828, 2023, doi: 10.3390/su15075828.
51. Epigen Labs, “ISO 27001 and HDS: How we built a security-first infrastructure for health data,” 2025. [Online]. Available: <https://www.epigenlabs.com/resources/iso-27001-hds-health-data-security/>.
52. International Organization for Standardization, “ISO/SAE 21434:2021.” [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/70918.html>.
53. P. K. Panda, “ISO/SAE 21434 compliance in automotive cybersecurity,” *eInfochips*, 2025. [Online]. Available: <https://www.einfochips.com/blog/automotive-cybersecurity-compliance-with-iso-sae-21434/>.
54. “Cybersecurity engineering: Bridging the security gaps in advanced automotive systems and ISO/SAE 21434,” *IEEE Xplore*. [Online]. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10200490>.
55. S. Japs, F. Kargl, H. Anacker, and R. Dumitrescu, “Why make it hard? – Usage of aggregated statistical data for risk assessment of damage scenarios in the context of ISO/SAE 21434,” *Procedia CIRP*, vol. 109, pp. 293–298, 2022, doi: 10.1016/j.procir.2022.05.252.
56. International Organization for Standardization, “ISO/IEC 27002:2022.” [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/75652.html>.
57. International Organization for Standardization, “ISO 9999:2022.” [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/72464.html>.
58. DSTU 7202:2019, “Assistive products for persons with disabilities. Classification and terminology (ISO 9999:2016, NEQ).” [Online]. Available: https://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=82495 (in Ukrainian).
59. LIGA:ZAKON, “On amendments to the Law of Ukraine ‘On rehabilitation of persons with disabilities in Ukraine’ regarding its alignment with certain legislative acts.” [Online]. Available: <https://ips.ligazakon.net/document/GI03991A?an=3> (in Ukrainian)

60. World Health Organization, “International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).” [Online]. Available: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>.

61. Ministry of Health of Ukraine, “International Classification of Functioning, Disability and Health.” [Online]. Available: <https://moz.gov.ua/uk/mkf> (in Ukrainian)

UDC 614.2:004

CHALLENGES AND PROSPECTS FOR THE STANDARDIZATION OF UKRAINE’S ELECTRONIC HEALTHCARE SYSTEM. PART 1. INTERNATIONAL STANDARDS IN MEDICAL INFORMATICS

Oksana Biloshytska^{1,2}

biloshytska.oksana@lil.kpi.ua

Larysa Bondarenko^{1,3}

larabon04@yahoo.com

*Alexander Besarab*¹

besarab@lil.kpi.ua

¹National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, Ukraine

²Public Organization “Association of Biomedicine and Bioengineering”, Kharkiv, Ukraine

³SI “Institute of Pharmacology and Toxicology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Abstract – One of the key problems of the current healthcare system in Ukraine is that population health data is collected using different logics, tools, and purposes. This fragmentation directly impacts the quality of analytics and management decisions. There is a pressing need to transition to a coordinated set of indicators that are evidence-based, valid, and practical, while also being aligned with national regulations. Without such a step, it is impossible to create either a coherent monitoring system or a viable prevention model. The purpose of this study is to conduct a comparative analysis of the challenges and prospects for implementing existing international standards in medical informatics. Part 1 aims to systematize key international standards and recommendations—from WHO surveillance tools and classification systems such as ICD-11 to ISO standards, the GDPR data protection framework, and relevant Ukrainian legislation—to substantiate the requirements for the structure, content, and quality of data that will be used to assess population health and factors. This analysis will provide a methodological basis for further refinement and standardization of health assessment criteria, which will form the foundation of the proposed disease prevention system based on comprehensive monitoring of medical and statistical information. The research materials and methods include analysis of data from domestic and international literature, online publications, and data from the Scopus and Web of Science scientometric databases, as well as Google Scholar. An analysis of key international documents—STEPS, ICD-11, ISO 13606, HL7 FHIR, SNOMED CT, and LOINC interoperability standards, OECD recommendations, the GDPR, and key Ukrainian laws—allows for the development of a comprehensive regulatory and methodological framework that can be used to refine and standardize criteria for specific indicators, recording structures, and information processing procedures. This is critical for developing a reliable disease prevention methodology based on monitoring health status and risk factors. When developing health assessment criteria, the feasibility of designing relevant archetypes (e.g., cardiometabolic profile, behavioral risk factor profile) in accordance with the ISO 13606 framework was justified to ensure their technical implementation in eHealth systems. Taken together, a detailed analysis of the documents cited in this review allows for the construction of a methodologically and normatively consistent system of criteria suitable for national population health monitoring and integration into international information spaces.

Keywords: international standards, electronic health system, medical informatics, interoperability.

МЕТОДОЛОГІЯ ФОРМУВАННЯ МЕДИКО-ТЕХНІЧНИХ ВИМОГ ДО СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ЕЛЕКТРОТЕРМОХІРУРГІЧНОЇ АПАРАТУРИ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ПОЛІТРАВМІ ТА АМПУТАЦІЯХ

Худецький Ігор Юліанович^{1,2}

igorkhudetsky@gmail.com

Антонова-Рафі Юлія Валеріївна^{1,2}

antonova-rafi@ukr.net

Нестерова Олена Іванівна²

e.nesterova1949@gmail.com

Нікрітін Олексій Леонідович²

lexanik36@gmail.ua

Масалов Дмитро Володимирович²

mdpx_x@ukr.net

¹Кафедра біобезпеки і здоров'я людини
Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

²Інститут електросварювання ім. Є.О. Патона НАН України, Україна

Анотація – Актуальність дослідження зумовлена зростанням кількості пацієнтів із політравмою, мінно-вибуховими ушкодженнями та ампутаціями кінцівок в умовах воєнного стану, що потребує удосконалення спеціалізованої електротермохірургічної апаратури для оперативних втручань. Метою роботи стало формування методологічних засад розроблення медико-технічних вимог до спеціалізованої електротермохірургічної апаратури для забезпечення ефективного гемостазу, видалення ушкоджених тканин, санації інфікованих ран та скорочення часу хірургічних втручань при політравмі й ампутаціях. Матеріалами дослідження були нормативно-правові документи України, технічні регламенти, національні та гармонізовані міжнародні стандарти у сфері медичних виробів, а також науково-технічні дані щодо застосування височастотної та електротермохірургічної апаратури. У роботі враховано положення ДСТУ EN ISO 14971:2022, ДСТУ EN IEC 60601-2-2:2019 та інших стандартів щодо управління ризиками, безпеки та функціональних характеристик медичних електричних виробів. Запропоновано системний підхід до формування медико-технічних вимог із урахуванням клінічної ефективності, експлуатаційної придатності, біобезпеки, ергономіки, умов транспортування, енергозабезпечення та роботи в польових і стаціонарних умовах. Обґрунтовано вимоги до параметрів температурного режиму, тривалості дезінфекції ран, можливостей превентивного гемостазу, безконтактною коагуляції та безкровного розтину тканин. Визначено критерії оцінювання ефективності апаратури залежно від часу оперативного втручання, зменшення крововтрати, частоти ускладнень та можливості швидкого розгортання в умовах масового надходження поранених. Показано, що впровадження сучасної спеціалізованої електротермохірургічної апаратури сприятиме підвищенню ефективності хірургічної допомоги, зменшенню летальності, скороченню термінів лікування та покращенню результатів медичної реабілітації пацієнтів із політравмою та ампутаціями.

Ключові слова: електротермохірургічна апаратура, політравма, ампутація кінцівок, хірургічна обробка ран, гемостаз, медико-технічні вимоги, інфекційні ускладнення, медична реабілітація, фізична терапія, біобезпека, біоетика.

I. ВСТУП

Збереження життя та здоров'я громадян і військових - важлива задача України. Актуальність роботи зумовлена лавиноподібним зростанням в умовах війни пацієнтів з політравмою та тих що потребують ампутації кінцівок, високою перспективністю електротермохірургічних технологій в умовах війни та мирного часу,

відсутністю спеціалізованої електротермохірургічної апаратури для оперативних втручань при політравмі. Застосування нових електро-термохірургічних технологій, що розробляються, дозволять розширити перелік оперативних втручань та у значній більшості випадків зберегти здоров'я і життя пацієнтів при політравмі та ампутаціях, суттєво скоротити

час на проведення таких оперативних втручань, зменшити кількість ускладнень та інвалідизацій, скоротити матеріально-технічні та фінансові витрати при виконанні операцій та догляді за хворим. Такі хірургічні технології та устаткування можуть бути застосовані, як у військовий час так і в мирних умовах для хірургії політравми та медицині катастроф.

II. МЕТА РОБОТИ

Метою роботи є - на основі методології формування медико-технічних вимог до електротермохірургічної апаратури розробити наукові засади для підвищення ефективності медичної допомоги пацієнтам із політравмою та пацієнтам, які потребують ампутації кінцівок, а також для оптимізації хірургічної обробки ран, включно з післяопераційними, на всіх стадіях інфекційного процесу, зокрема при хронічних гнійних ускладненнях, шляхом застосування новітніх електротермохірургічних технологій, спеціалізованої апаратури та інструментів.

III. МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалами дослідження були чинні нормативно-правові документи України, національні та гармонізовані міжнародні стандарти, що регламентують розроблення, оцінювання відповідності, безпеку та клінічне використання медичних виробів, а також науково-технічні дані щодо застосування спеціалізованої електротермохірургічної апаратури. До матеріалів дослідження також було включено вимоги застосованих стандартів щодо медичних електричних виробів, управління ризиками, базової безпеки, основних робочих характеристик та безпечного використання хірургічної апаратури. Зокрема, враховувалися положення ДСТУ EN ISO 14971:2022 щодо управління ризиками медичних виробів, ДСТУ EN IEC 60601-2-2:2019 щодо високочастотної хірургічної апаратури та високочастотної хірургічної приладдя.

Предметом аналізу були медико-технічні параметри спеціалізованої електротермохірургічної апаратури,

призначеної для забезпечення розсічення, видалення пошкоджених тканин, превентивного гемостазу та зменшення інтраопераційної крововтрати під час хірургічної обробки ран, ампутацій та втручання при політравмі. Додатково як матеріали дослідження розглядалися клініко-функціональні потреби хірургічного етапу лікування пацієнтів із політравмою та ампутаціями. На основі узагальнення зазначених матеріалів було сформовано підхід до визначення функціональних, технічних, експлуатаційних та безпекових вимог до спеціалізованої електротермохірургічної апаратури.

IV. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Один з головних напрямків удосконалення хірургічної апаратури для зупинки кровотечі в рані, видалення уражених і дезінфекції інфікованих тканин в сучасних умовах пов'язаний з оптимізацією їх медико-технічних характеристик. У сучасній системі створення медичних виробів та їх впровадження в клінічну практику ці питання виділені в окрему групу – медико-технічні вимоги (МТВ) та система контролю за їх виконанням.

Для формування медико-технічних вимог до хірургічної апаратури та медичних виробів доцільно опиратися не на один документ, а на кілька рівнів нормативної бази: технічні регламенти, закони про оцінку відповідності, стандарти безпеки/якості, правила закупівель, клінічне оцінювання та вимоги до використання в закладах охорони здоров'я.

Медико-технічні вимоги до хірургічної апаратури сформовано з урахуванням положень Технічного регламенту щодо медичних виробів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 02.10.2013 № 753 [1, 2], Законом України “Про технічні регламенти та оцінку відповідності”, Законом України “Про стандартизацію” [3], а також застосованих національних та міжнародних стандартів серій ДСТУ EN ISO та ДСТУ EN IEC щодо систем управління якістю, управління ризиками, електробезпеки, електромагнітної

сумісності, біологічної безпеки, клінічного оцінювання, стерилізації, маркування та інструкцій із застосування [4, 5].

Для апаратури, призначеної для розсічення, коагуляції, термічного впливу, превентивного гемостазу або передачі енергії до тканин пацієнта, додатково враховують вимоги стандартів ІЕС 60601-1, ІЕС 60601-1-2, ІЕС 60601-2-2 [6, 7], стандартів залежно від конструкції, джерела енергії, класу ризику, умов стерильності, типу контакту з тканинами та заявленого медичного виробу [8, 9].

Медико-технічні вимоги передбачають нормування цілого ряду факторів на рівнях, які формують високу ефективність надання хірургічної допомоги та створюють безпечні умови роботи.

Розробка, дослідження та клінічне випробування спеціалізованої електротермохірургічної апаратури повинні здійснюватися з обов'язковим дотриманням принципів біобезпеки та біоетики, з урахуванням вимог чинного законодавства, міжнародних стандартів та нормативних документів щодо безпечного застосування медичних виробів. Особливого значення набуває мінімізація ризиків термічного ушкодження тканин, профілактика інфекційних ускладнень, забезпечення електробезпеки пацієнта та медичного персоналу, а також дотримання етичних принципів під час проведення клінічних досліджень і впровадження нових медичних технологій.

Формування медико-технічних вимог до спеціалізованої апаратури доцільно здійснювати з урахуванням сучасних підходів фізичної терапії та медичної реабілітації пацієнтів із політравмою та ампутаціями кінцівок. Технічні характеристики апаратури повинні забезпечувати максимально щадну хірургічну обробку тканин, створення оптимальних умов для загоєння рани, формування функціонально придатної кукси, зменшення післяопераційних ускладнень та сприяти ранньому початку реабілітаційних заходів, фізичної терапії й відновленню функціональної незалежності пацієнтів. МТВ до приладів повинні

враховувати особливості їх експлуатації в реальних умовах війни та післявоєнного стану.

Таким чином, контроль за виконанням МТВ при розробці спеціалізованої апаратури є невід'ємною і важливою складовою роботи з надання якісної хірургічної допомоги. Необхідно також враховувати, що життя пацієнта та терміни його повернення до виконання професійних обов'язків значною мірою залежать від тривалості оперативного втручання, якості профілактики гнійних уражень та швидкості загоєння рани у післяопераційний період.

Особливого значення ці питання набувають при політравмі та ампутаціях кінцівок внаслідок бойових поранень і мінно-вибухових ушкоджень, коли стан пацієнта є вкрай тяжким, супроводжується масивним ушкодженням м'яких тканин, значною крововтратою, високим ризиком інфекційних та септичних ускладнень, розвитком некротичних процесів і необхідністю проведення багатоетапних хірургічних втручань [10, 11].

У таких клінічних умовах критично важливими є швидкість, точність та безпечність хірургічної обробки тканин, ефективний локальний гемостаз, мінімізація додаткового термічного ушкодження тканин, а також створення оптимальних умов для подальшого загоєння рани, формування функціонально придатної кукси та подальшої медичної реабілітації пацієнта [12].

Розробка медико-технічних вимог до спеціалізованої електротермохірургічної апаратури для проведення оперативних втручань при політравмі та ампутації кінцівок вирішує кілька практичних завдань. Перш за все, це розробка структури вимог, визначення та формалізований опис призначення приладів, та місця їх застосування на етапах медичної евакуації.

Аналіз можливостей приладів по забезпеченню зупинення внутрішньої раневої кровотечі, видалення уражених і дезінфекції інфікованих тканин дозволяє стверджувати, що вони можуть використовуватись з етапу надання першої

лікарської допомоги.

Аналіз кліматичних умов діяльності по наданню хірургічної допомоги на території України дозволяє визначити температурний діапазон експлуатації цих приладів від умов сухого жаркого, вологого жаркого, помірного та холодного клімату.

Паралельно з розробкою МТВ необхідно розробляти конкретні методики їх перевірки, що дозволяє об'єктивно контролювати досягнення в процесі розробки висунутих МТВ та якість зразка в процесі виробництва, експлуатації та зберігання.

З цією метою розробляються вимоги до зразків, умови проведення випробувань, проводиться пошук технічних рішень щодо безумовного виконання всіх заданих вимог. Даний підхід найбільш часто застосовувався в практиці розробки зразків подвійного призначення. Однак, його застосування обмежується значною трудомісткістю робіт. Сформульовані конкретні вимоги до зразків часто неоднозначно пов'язані з рівнем їх ефективності та можливістю експлуатації в реальних умовах діяльності

Проте, при збільшенні кількості показників оптимізувати МТВ представляється можливим лише за умов використання методик по оцінці ефективності медичного забезпечення на етапах медичної евакуації в цілому та хірургічної допомоги зокрема.

Враховуючи, що основною вимогою, яка ставиться до зразка, є можливість збереження життя, зменшення часу на проведення хірургічної обробки ран, що збільшує пропускну можливість етапу евакуації, зменшення ускладнень та скорочення термінів лікування постає необхідність розробки єдиного критерію оцінки ефективності зразка у порівнянні з уже існуючими зразками. Цей критерій може бути розроблений при проведенні досліджень з проблеми організації медичного забезпечення.

Основним показником у цьому випадку є кількість летальних випадків,

середній час надання хірургічної допомоги для близьких за характером та обсягом ран, що в порівняльному плані дозволяє розмежувати зразки і отримати певні орієнтири для прогнозування.

Апріорі відомо і для цього непотрібні спеціальні дослідження для того щоб стверджувати, що чим триваліше оперативне втручання у одного пацієнта тим меншій кількості пацієнтів вона може бути надана однією хірургічною бригадою за робочий час. Тривалість роботи хірурга при масовому поступленні поранених визначається 14-18 годин на добу.

Поступово підвищуючи вимоги до даного показника, можна домогтися певного покращення зразка. Однак і цей підхід є не до кінця об'єктивний. В значній мірі отримані дані залежать від методики проведення випробувань.

Усунення недоліків цього шляху оптимізації МТВ можливе при застосуванні концепції системного підходу у формуванні МТВ, організації авторського нагляду та медико-інженерного супроводу на всіх етапах розробки і експлуатації зразка. А також обов'язкового залучення експертів з числа хірургів практиків з досвідом оперативних втручань при політравмі та по ампутації кінцівок. Це можливо вирішити, якщо відпрацювати деяку сукупність типових умов і алгоритмів діяльності хірургів та медико-інженерних фахівців, провести випробування зразка, які дозволяють зробити висновок про можливість виконання цих алгоритмів та уточнити критерії прийняття рішення.

Схематично оптимізація процедури хірургічної обробки ран представлена на рис. 1.

До її складу входять кілька взаємопов'язаних блоків. Перший блок визначає основні завдання, які вирішуються при хірургічній обробці рани.

Другий блок об'єднує джерела отримання інформації для визначення експлуатаційних характеристик зразка.

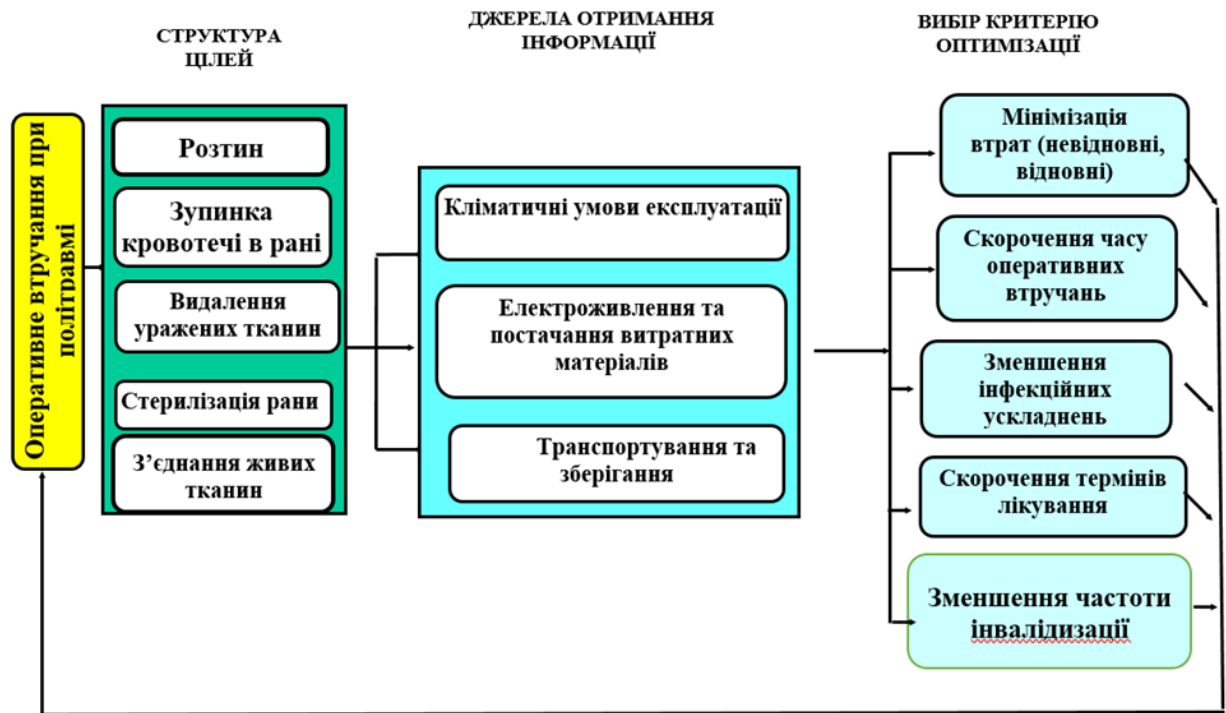


Рисунок 1 - Оптимізація хірургічної обробки ран

Очевидно, найбільш складний блок - це третій блок, або блок вибору критеріїв оптимізації (1).

$$E = \frac{N_1 \int_{\tau_o}^{\tau_\phi} f(A_{\text{ПП}}^\Phi) \cdot d\tau}{N_2 \int_{\tau_o}^{\tau_H} f(A_{\text{ПП}}^H) \cdot d\tau} \quad \text{де, (1)}$$

N_1, N_2 – відповідно кількість успішно виконаних хірургічних маніпуляцій та загальна кількість маніпуляцій, які оцінювались;

$A_{\text{ПП}}^\Phi$ – агрегований показник успішності хірургічної обробки рани фактичний;

$A_{\text{ПП}}^H$ – агрегований показник успішності хірургічної обробки рани необхідний;

Третя група вимог забезпечує можливість їх тривалого зберігання, безпечного транспортування та швидкого розгортання для роботи.

Четверта група вимог пов'язана з

t_0, t_ϕ, t_H – час, відповідно, початку роботи, фактичного закінчення роботи та необхідний час роботи.

Структура медико-технічних вимог до нового покоління електротермохірургічної апаратури для оперативних втручань при політравмі та ампутаціях кінцівок включають кілька груп вимог (Рис.2), де (1)

Перша група вимоги забезпечує реалізацію цільового призначення апаратури. У цьому випадку це характеристики, які дозволяють реалізувати можливість апаратури функціонувати за призначенням. Вони забезпечують проведення розтинів живих м'яких тканин, зупинку кровотечі в рані з великих та дрібних судин, капілярів тканин, паренхіматозних органів та губчастих кісток. Вони також забезпечують видалення нежиттєздатних тканини та дезінфекцію інфікованих ран на різних стадіях інфекційного процесу та з'єднувати тканини.

Друга група вимог забезпечує можливість експлуатації апаратури в сучасних умовах війни, повоєнного періоду та мирного часу. біобезпекою їх експлуатації для пацієнта, хірурга та оточуючого середовища.

П'ята група вимог пов'язана з ергономічними характеристиками апаратури, зручністю в роботі та ефективній

експлуатації.

Шоста група вимоги, які забезпечують можливість експлуатації приладу та забезпечення витратними матеріалами.

Медико-технічні вимоги до нового покоління електротермохірургічної апаратури засновані на комплексному застосуванні фізичних факторів (далі ЕТХА) є основним нормативним документом, який встановлює принципи його застосування в лікувальних закладах, номенклатуру і технічні характеристики з метою покращення безпосередніх та віддалених післяопераційних результатів, зменшення травматичної хірургічних втручань, скорочення терміну лікування постраждалих з інфікованими ранами на різних стадіях інфекційного процесу, в тому числі з вогнепальними пораненнями. Класифікаційна структура медико-технічних вимог до спеціалізованої електротермохірургічної апаратури для проведення оперативних втручань при політравмі та ампутаціях кінцівок представлена на Рис. 2. Медико-технічні вимоги до ЕТХА розповсюджується на принципи розробки (модернізації), випробування, виробництво, приймання, експлуатації даної апаратури при вирішенні питання щодо прийняття його на оснащення медичних закладів всіх рівнів.

Виконання вимог МТВ повинно забезпечити максимальне використання робочого потенціалу ЕТХА, а також формування надійної бази даних для вивчення нестохастичних і стохастичних медико-біологічних ефектів.

МТВ передбачають максимальне використання інтелектуального і практичного досвіду спеціалістів які задіяні в розробці та дослідженні.

Медико-технічними вимогами слід користуватися при встановленні вимог до характеристик ЕТХА, а також при оцінці

Максимальна площа ран у пацієнтів зі сприятливим прогнозом щодо одужання не перевищує 0,4–0,7 м².

науково-технічних і конструкторських рішень на всіх стадіях проектування, розробки, випробування, приймання зразків та при проведенні медико-технічної експертизи в процесі розробки та експлуатації ЕТХА.

У випадку необхідності часткового відхилення від нормативів, встановлених МТВ, або при їх відсутності в даному документі необхідне погодження усіх зацікавлених сторін з залученням фахових експертів у сфері хірургії політравми та ампутації кінцівок.

Розроблені та представлені в медико-технічних вимогах до ЕТХА нормативи слід розглядати як тимчасові, які підлягають уточненню при експериментальній перевірці.

Окремі медико-технічні вимоги можуть визначатися розрахунковим методом, експериментальним шляхом або на основі їх поєднання, коли розрахунки, що ґрунтуються на відомих фізичних, біологічних чи технічних константах, уточнюються за результатами експериментальних досліджень. Зокрема, під час формування вимог щодо дезінфекції рани доцільно враховувати вихідні дані про тип, площу та характер ушкодження. Реальні бойові рани — вогнепальні, уламкові, опікові та інші — у пацієнтів зі сприятливим прогнозом щодо одужання, як правило, не перевищують 30 % площі поверхні тіла.

Оскільки площа поверхні тіла розраховувалася за формулою (2), можна визначити фактичну площу поверхні тіла для діапазону маси тіла від 40 до 100 кг і зросту від 150 до 190 см. Вона може змінюватися від 1,32 до 2,46 м². Максимальна площа ран у пацієнтів зі сприятливим прогнозом щодо одужання не перевищує 0,4–0,7 м².

$$S = \frac{P^{0,425} \cdot H^{0,725} \cdot 71,84}{10000} \quad \text{де, (2)}$$

P – маса тіла, кг;
H – висота тіла, см.

Час обробки такої рани в режимі дезінфекції не повинен перевищувати 3600 с, а час обробки 0,01 м² (10 на 10 см)

поверхні модельної рани в режимі дезінфекції не повинен перевищувати 15 с.

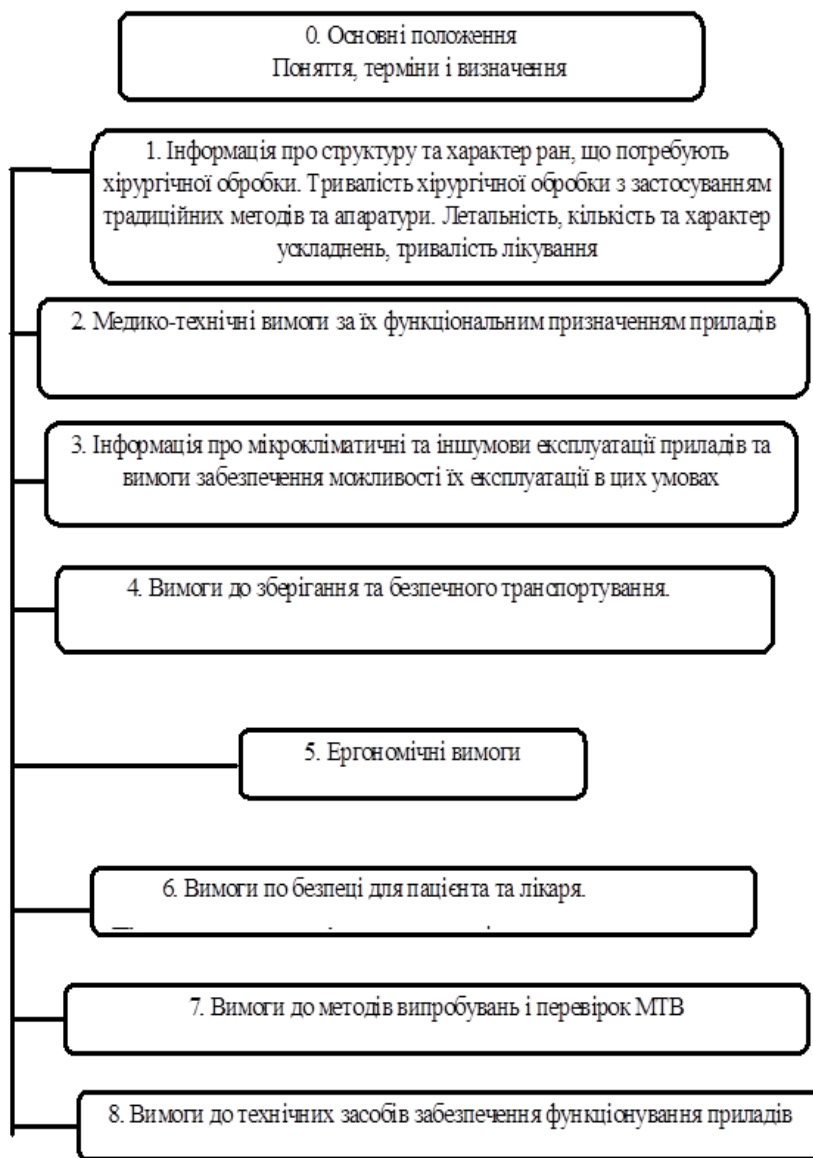


Рисунок 2 - Класифікаційна структура медико-технічних вимог до спеціалізованої електро-термохірургічної апаратури для проведення оперативних втручань при політравмі та ампутаціях кінцівок.

Час безперервної роботи в повторно-короткочасному режимі повинен бути понад 3600 с. Діаметр сопла в режимі дезінфекції на робочій відстані не менше 20 мм. В апараті робочий конвекційно-інфрачервоний інструмент дезінфекції ран повинен мати можливість використовувати змінні насадки для ефективно обробки ран різної площі, конфігурації та глибини.

Температура тканин, що знаходяться безпосередньо під поверхнею рани в місці дезінфекції на глибині 5 мм, не повинна перевищувати 42°C при використанні запропонованої методики дезінфекції.

При випробуваннях випадки нагноєння модельної інфікованої рани на третю добу після обробки не повинна перевищувати 5 %.

Прилад повинен мати можливість контролю та регулювання температури повітряного струменя, регулювання швидкості та діаметру конвекційно-інфрачервоного потоку, зміни постійного режиму дії цього потоку на імпульсний з регулюванням частоти імпульсу.

Іншим прикладом формування МТВ щодо забезпечення режиму безконтактної зупинки кровотечі конвекційно-інфрачервоним потоком з паранхіматозних органів, артеріол і венул, артерій діаметром до 1 мм, та вен діаметром до 3 мм без застосування додаткових інструментів та прийомів зупинки кровотечі. Ці вимоги були сформовані на основі реальних експериментальних досліджень з оцінки ефективності окремих хірургічних маніпуляцій. І хоча в досліджах були отримані позитивні результати гемостазу і для судин

більшого діаметру але час виконання такої маніпуляції і процент успішності перекриття таких судин суттєво поступався технології автоматичного високочастотного заварювання судин академіками НАН України Б.Є. Патона та В.К. Лебедевим.

Особливістю формування вимог з врахуванням особливості технології гемостазу та дезінфекції рани є формування допусків. Так, для конвекційно-інфрачервоної технології зупинки кровотечі та санації рани допускається утворення сухого струпа товщиною до 2 мм (рис.3). При цьому температура тканин, що знаходяться безпосередньо під поверхнею рани в місці зупинки кровотечі на глибині 5 мм, не повинна перевищувати 42°C при використанні запропонованої методики зупинки кровотечі.

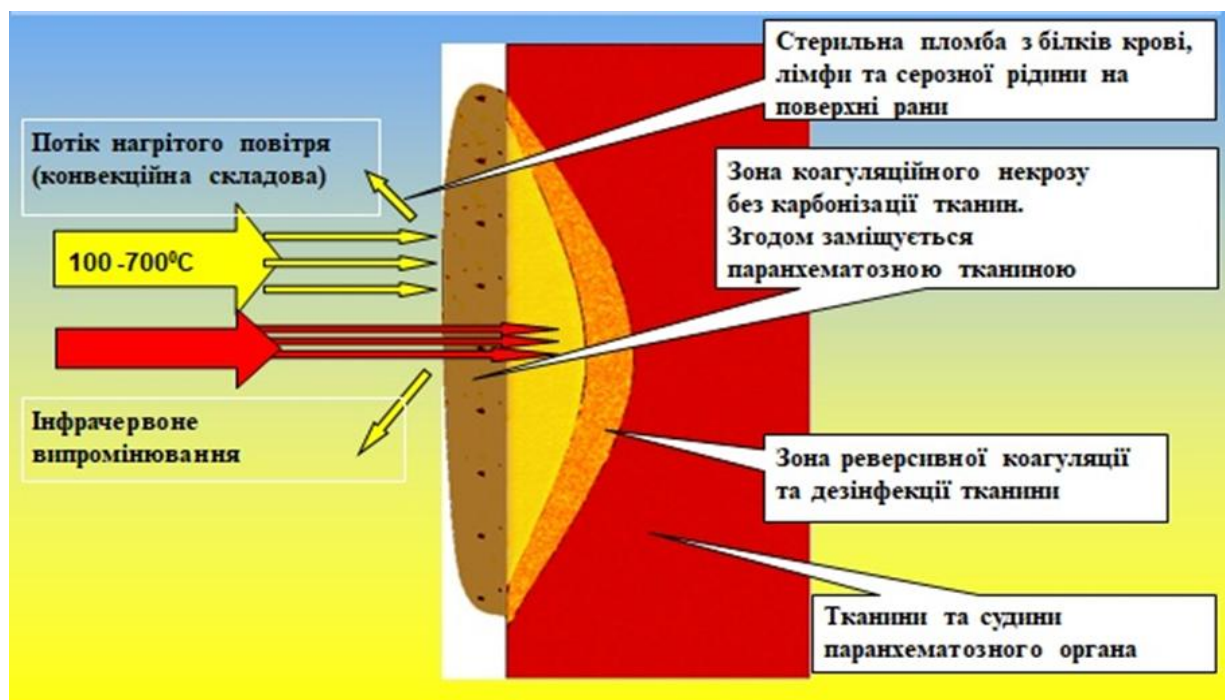


Рисунок 3 - Основні ефекти безконтактної взаємодії конвекційно-інфрачервоних потоків тепла та живих тканин при дезінфекції рани та гемостазу з дрібних судин

При формуванні МТВ по забезпеченню режиму видалення ушкоджених тканин враховуються наступні вимоги. Конструкція, температурний режим роботи та об'єм високотемпературного повітря, що подається в рану повинні забезпечувати можливість безкровного

розтину традиційним скальпелем чи високочастотним хірургічним інструментом:

- тканин шкіри на глибину не менше 2 мм за один прохід зі швидкістю 10 мм/с;
- м'язової тканини на глибину не менше 3 мм за один прохід зі швидкістю 10 мм/с;

- паренхіматозних тканин на глибину не менше 5 мм за один прохід зі швидкістю 10 мм/с.

Вимоги, щодо забезпечення превентивного гемостазу при розрізанні інших тканин до приладу не висуваються.

Експлуатаційні вимоги, як важлива частина МТВ. При плануванні розробки нового покоління електротермохірургічної апаратури заснованої на комплексному застосуванні фізичних факторів окремою важливою складовою МТВ є характеристики, що забезпечують можливість її експлуатації.

Перш за все це кліматичні умови експлуатації. Так температурні умови експлуатації приладів визначені з урахуванням можливих клімато-географічних умов їх експлуатації. Це літні та зимові температура і вологість півдня, центру заходу та сходу України а також кліматичні умови країн можливих споживачів такої апаратури.

Окремо визначаються вимоги, що забезпечують можливість роботи приладу на висоті понад 2000 м над рівнем моря.

Нормується час готовності приладу до роботи при переводі з умов транспортування при -40°C в умови експлуатації при температурі $+20^{\circ}\text{C}$ та вологості $50\pm 5\%$ не більше 300 с, можливість експлуатації при вологості $80\pm 5\%$.

Вимоги до кліматичних умов експлуатації та випробувань приведені в табл. 1.

Обов'язковою частиною експлуатаційних МТВ є вимоги по енергозабезпеченню. Так, з урахуванням реалій сьогодення та перспектив найближчих десятиліть прилади повинні мати можливість підключення до електромережі перемінного струму 220В і забезпечувати стійку роботу при перепадах напруги $\pm 40\text{В}$. В польових умовах прилади повинні працювати від мобільних джерел енергозабезпечення а також джерел постійного струму 12 та 24 В з обмеженням енергоспоживанням, що не перевищує 800 Вт.

Таблиця 1

Стандартні мікрокліматичні умови

Показники мікроклімату	Мікрокліматичні умови			
	термонеутральний	жаркий сухий	жаркий вологий	зимові умови
Температура повітря, $^{\circ}\text{C}$	$+26\pm 1$	$+40\pm 1$	$+30\pm 1$	-40 ± 1
Відносна вологість, %	50 ± 5	20 ± 5	80 ± 5	20 ± 5
Швидкість вітру, м/с	$2\pm 0,1$	$3,5\pm 0,5$	$2\pm 0,5$	$3.5\pm 0,5$
Сонячна радіація, мВт/см ²	50 ± 5	75 ± 5	65 ± 5	10 ± 5

Серед інших вимог, які впливають на конкурентоспроможність апаратури можна відзначити наступні. При експлуатації приладу не повинні використовуватись дорогі та рідкісні витратні матеріали.

Повинен бути забезпечений мінімальний типаж і номенклатура ЕТХА за рахунок раціональної універсалізації та уніфікації основних частин. Стандартною вимогою є градування приладів для вимірювання випромінювання в одиницях

СІ. Простота у використанні так, підготовка персоналу до використання ЕТХА не більше 1 години.

Покрытие ЕТХА стійке до дезактивуєючих розчинів, високих температур, вологи та конденсату. При роботі ЕТХА не повинні створювати перешкод радіостанціям і роботі інших радіопристроїв, а сам прилад повинен бути заводо захищеним. До даного класу приладів висуваються стандартні вимоги по безпеці для електроприладів медичного призначення.

Іншою важливою складовою МТВ є вимоги до забезпечення зберігання та транспортування. Так тара та упаковка приладів повинна забезпечувати тривале зберігання в приміщеннях без опалення. Час переведення з умов зберігання до умов готовності до експлуатації не більше двох годин. Вібростійкість приладів повинна забезпечувати можливість транспортування всіма видами цивільної та військової техніки.

Прилади повинні забезпечувати можливість швидкого розгортання та згортання, як в польових так і в стаціонарних умовах. Збереження технічних характеристик після дії вібрації 5-300 Гц з прискоренням 49 м/с², ударів при транспортуванні в упаковці будь-яким видом транспорту на будь-які відстані, пониженні атмосферного тиску до 10,17 кПа, зміни температури навколишнього середовища від -60 до +65°C, сонячного та електромагнітного випромінювання, при впливу пилу, зануренні у воду на глибину до 1,0 м, падінні з висоти 0,75 м на землю.

Ергономічні вимоги. Габарити робочого інструменту приладу не повинні перевищувати 20 на 20 на 200 мм, а його маса 200 гр., засоби відображення інформації повинні забезпечувати видимість окремих параметрів режимів на відстані 2 метрів, зміни режимів роботи повинні дублюватись звуковим сигналом. Органи управління повинні дозволяти користування людині в хірургічних рукавичках.

V. ВИСНОВКИ

В основі формування медико-технічні вимоги до нового покоління спеціалізованої

електротермохірургічної апаратури для проведення оперативних втручань при політравмі та ампутаціях знаходяться прямі показники її хірургічної ефективності такі як можливість зупинки кровотечі в рані, видалення уражених та дезінфекція інфікованих тканин у стаціонарних та польових умовах.

Медико-технічні вимоги до них органічно поєднують загальні МТВ до медичної апаратури та специфічні вимоги що відповідають особливостям оперативних втручань при політравмі та ампутаціях кінцівок у стаціонарних та польових умовах.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі автори, які мають відношення до рукопису, дали згоду на публікацію цієї праці.

ORCID ID та внесок авторів.

0000-0003-0815-6950 (A, D, F) Igor Khudetskyu

0000-0002-9518-4492 (D, C, E) Yuliia Antonova-Rafi

0009-0009-7295-099X (C) Olena Nesterova

0009-0006-1440-2969 (B) Oleksiy Nikritin

0009-0008-0912-2641 (G) Dmytro Masalov

A – концепція та дизайн роботи, B – пошук та збір матеріалів, C – аналіз існуючих досліджень, D – написання статті, E – критичний огляд статті, F – остаточне затвердження статті, G-оформлення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів: Постанова Кабінету Міністрів України від 02.10.2013 № 753 : станом на 08 травня 2026 р. // База даних "Законодавство України" / Верховна Рада України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/753-2013-%D0%BF> (Дата звернення: 08.05.2026)
2. ДСТУ EN ISO 14155:2015 «Клінічні дослідження медичних виробів для людей. Належна клінічна практика».
3. Закон України від 05.06.2014 № 1315-VII // База даних "Законодавство України" / Верховна Рада України . URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/1315-18> (Дата звернення: 08.05.2026).

4. ISO 14155:2015. Клінічні дослідження медичних виробів для людей. Належна клінічна практика (EN ISO 14155:2011 + EN ISO 14155:2011/Cor.1:2011, IDT). [Чинне від 2016-01-01]. Київ: ДП «УкрНДНЦ», 2015.

5. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 відношення медичних підприємств // Official Journal of the European Communities . 1993. L 169. P. 1-43. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31993L0042>(date of access: 08.05.2026)

6. 60601-1:2019. Вироби медичні електричні. Частина 1. Загальні вимоги щодо безпеки та основних робочих характеристик (EN 60601-1:2006, IDT; IEC 60601-1:2005, IDT). Київ: ДП «УкрНДНЦ», 2019.

7. ДСТУ EN IEC 60601-2-2:2019. Вироби медичні електричні. Частина 2-2. Додаткові вимоги щодо безпеки та основних робочих характеристик високочастотної хірургічної апаратури та високочастотної хірургічної приладдя (EN IEC 60601-2-2:2018, IDT; IEC 60601-2-2:2017, IDT). Київ: ДП «УкрНДНЦ», 2019.

8. ISO 13485:2018. Вироби медичні. Системи керування якістю. Вимоги щодо регулювання (EN ISO 13485:2016, IDT; ISO 13485:2016, IDT). [Чинне від 2019-01-01]. Київ: ДП «УкрНДНЦ», 2018.

9. EN ISO 14971:2022. Вироби медичні. Настанови щодо управління ризиком щодо медичних виробів (EN ISO 14971:2019, IDT; ISO 14971:2019, IDT). Київ: ДП «УкрНДНЦ», 2022

10. Boris E. Paton, Vladimir Lebedev, Alexei Lebedev. SYSTEM AND METHOD FOR CONTROL OF TISSUE WELDING. Patent USA US 6,733,498 B2, May 11,2004.

11. Gerhard M. Hobusch, Kevin Döring, Rickard Brånemark, and Reinhard Windhager Advanced techniques in amputation surgery and prosthetic technology in the lower extremity. EFORT Open Reviews. 2020; 5(10):724–741. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190070>

12. Rohini Dattatri, Vijay Kumar Jain, Karthikeyan.P. Iyengar, Raju Vaishya, Rakesh Garg Anaesthetic considerations in polytrauma patients. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.10.022>

REFERENCES

[1] Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 753 of October 2, 2013 “On Approval of the Technical Regulation on Medical Devices” (as amended on May 8, 2026). Database “Legislation of Ukraine” / Verkhovna Rada of Ukraine. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/go/753-2013-%D0%BF>

(accessed: 08.05.2026).

[2] DSTU EN ISO 14155:2015. Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice. Kyiv: SE “UkrNDNC”, 2015.

[3] Law of Ukraine No. 1315-VII of June 5, 2014. Database “Legislation of Ukraine” / Verkhovna Rada of Ukraine. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/go/1315-18> (accessed: 08.05.2026).

[4] ISO 14155:2015. Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice (EN ISO 14155:2011 + EN ISO 14155:2011/Cor.1:2011, IDT). Effective from 01.01.2016. Kyiv: SE “UkrNDNC”, 2015.

[5] Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. Official Journal of the European Communities. 1993. L 169. P. 1–43. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31993L0042> (accessed: 08.05.2026).

[6] IEC 60601-1:2019. Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for basic safety and essential performance (EN 60601-1:2006, IDT; IEC 60601-1:2005, IDT). Kyiv: SE “UkrNDNC”, 2019.

[7] DSTU EN IEC 60601-2-2:2019. Medical electrical equipment — Part 2-2: Particular requirements for the basic safety and essential performance of high frequency surgical equipment and high frequency surgical accessories (EN IEC 60601-2-2:2018, IDT; IEC 60601-2-2:2017, IDT). Kyiv: SE “UkrNDNC”, 2019.

[8] ISO 13485:2018. Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes (EN ISO 13485:2016, IDT; ISO 13485:2016, IDT). Effective from 01.01.2019. Kyiv: SE “UkrNDNC”, 2018.

[9] EN ISO 14971:2022. Medical devices — Application of risk management to medical devices (EN ISO 14971:2019, IDT; ISO 14971:2019, IDT). Kyiv: SE “UkrNDNC”, 2022.

[10] Paton B.E., Lebedev V., Lebedev A. System and Method for Control of Tissue Welding. US Patent No. US 6,733,498 B2. May 11, 2004.

[11] Hobusch G.M., Döring K., Brånemark R., Windhager R. Advanced techniques in amputation surgery and prosthetic technology in the lower extremity. EFORT Open Reviews. 2020;5(10):724–741. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190070>

[12] Dattatri R., Jain V.K., Iyengar K.P., Vaishya R., Garg R. Anaesthetic considerations in polytrauma patients. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.10.022>

UDC 615.47:617-089:616-001-036.88

METHODOLOGY FOR FORMING MEDICAL AND TECHNICAL REQUIREMENTS FOR SPECIALIZED ELECTROTHERMOSURGICAL EQUIPMENT USED IN SURGICAL INTERVENTIONS FOR POLYTRAUMA AND AMPUTATIONS

Igor Khudetskyi^{1,2}

igorkhudetskyi@gmail.com

Yuliia Antonova-Rafi^{1,2}

antonova-rafi@ukr.net

Olena. Nesterova²

e.nesterova1949@gmail.com

Oleksii Nikritin²

lexanik36@gmail.ua

Dmytro Masalov²

mdpx_x@ukr.net

¹Department of Biosafety and Human Health

National Technical University of Ukraine

“Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, Ukraine

²E.O. Paton Electric Welding Institute

of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

Abstract – The relevance of the study is обусловлено the increasing number of patients with polytrauma, mine-blast injuries, and limb amputations under martial law conditions, which necessitates the improvement of specialized electrothermosurgical equipment for surgical interventions. The aim of the study was to develop methodological principles for forming medical and technical requirements for specialized electrothermosurgical equipment intended to provide effective hemostasis, removal of damaged tissues, sanitation of infected wounds, and reduction of surgical intervention time in patients with polytrauma and amputations.

The research materials included Ukrainian regulatory and legal documents, technical regulations, national and harmonized international standards in the field of medical devices, as well as scientific and technical data on the application of high-frequency and electrothermosurgical equipment. The study considered the provisions of DSTU EN ISO 14971:2022, DSTU EN IEC 60601-2-2:2019, and other standards related to risk management, safety, and functional performance of medical electrical equipment.

A systematic approach to the development of medical and technical requirements was proposed, taking into account clinical effectiveness, operational suitability, biosafety, ergonomics, transportation conditions, power supply, and operation in both field and stationary environments. The requirements for temperature режим parameters, wound disinfection duration, preventive hemostasis capabilities, non-contact coagulation, and bloodless tissue dissection were substantiated.

Criteria for evaluating the effectiveness of the equipment depending on the duration of surgical intervention, reduction of blood loss, frequency of complications, and the possibility of rapid deployment under conditions of mass casualty admission were determined. It was demonstrated that the implementation of modern specialized electrothermosurgical equipment would contribute to improving the effectiveness of surgical care, reducing mortality, shortening treatment duration, and enhancing the outcomes of medical rehabilitation in patients with polytrauma and amputations.

Keywords – electrothermosurgical equipment; polytrauma; limb amputation; surgical wound debridement; hemostasis; medical and technical requirements; infectious complications; medical rehabilitation; physical therapy; biosafety; bioethics.

УДК 004.9:[612.76+616.7-071](045)

DOI: 10.20535/2026.2(22).360613

ДЕСКТОПНИЙ ДОДАТОК ДЛЯ АНАЛІЗУ ПАРАМЕТРІВ ХОДИ ЛЮДИНИ НА ОСНОВІ МУЛЬТИМОДАЛЬНИХ СЕНСОРНИХ ДАНИХ

Ілля Мусійчук

ilya.mysichyk12@gmail.com

Тетяна Богданова

t.bogdanova@iit.kpi.ua

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Київ, Україна

Анотація. У роботі розглядається проблема об'єктивної оцінки параметрів ходи людини. Оскільки традиційні методи переважно ґрунтуються на суб'єктивному візуальному спостереженні, а високоточні оптичні системи аналізу руху є стаціонарними та потребують значних фінансових витрат, то метою дослідження стало створення десктопного додатку для автоматизованого аналізу параметрів ходи на основі мультимодальних сенсорних даних. Для очищення та аналізу сигналів застосовано методи цифрової фільтрації Баттерворта, адаптивної детекції піків та швидкого перетворення Фур'є FFT. Впроваджено методику розрахунку комплексних біомеханічних метрик, зокрема індексів асиметрії SI, енергоефективності EFF та коефіцієнта варіабельності CV. З метою автоматичної класифікації станів локомоції та прогнозування ризику патологій побудовано модель машинного навчання на основі ансамблевого алгоритму Random Forest. Експериментальна перевірка моделі на еталонних та патологічних наборах даних продемонструвала високу точність розпізнавання з показником F1-score на рівні 0.97. Завдяки використанню розширеного вектора ознак розроблений алгоритм здатний ефективно диференціювати складні клінічні випадки, розрізняючи координаторні порушення та паретичні стани. Реалізований програмний комплекс містить графічний інтерфейс та інтегровану базу даних SQLite для ведення журналів пацієнтів. Отримані результати підтверджують, що додаток є ефективним інструментом підтримки клінічних рішень у сфері медичної реабілітації та діагностики патологій опорно-рухового апарату.

Ключові слова: аналіз ходи, мультимодальні дані, машинне навчання, Random Forest, біомеханічні індекси, медична діагностика.

I. ВСТУП

Хода людини є надзвичайно складним біомеханічним процесом, що об'єктивно відображає функціональний стан опорно-рухового апарату та нервової системи [1, 3]. Порушення локомоторних функцій виступають одним із найбільш поширених наслідків травм та різноманітних неврологічних захворювань [4]. Саме тому в умовах сучасної реабілітації та клінічної медицини стрімко зростає потреба в точних та об'єктивних методах оцінки рухової активності пацієнтів.

Традиційні методи оцінки ходи часто базуються на суб'єктивному візуальному спостереженні, яке не дозволяє кількісно оцінити динаміку реабілітації, виявити мікроскопічні асиметрії або ранні ознаки таких патологій, як хвороба Паркінсона,

наслідки інсульту чи дегенеративні зміни суглобів [5]. Водночас класичні лабораторії аналізу руху, оснащені еталонними та високоточними оптичними системами захоплення наприклад, Optical MoCap [6], є дуже дорогими та прив'язаними до специфічних лабораторних умов, через що залишаються малодоступними для широкої клінічної практики. Інші рішення, такі як сенсорні доріжки та платформи для аналізу тиску, дозволяють вимірювати часові параметри [9, 13] та силу реакції опори, але не надають повної інформації про рух кульшових чи колінних суглобів.

Натомість стрімкий розвиток інерційних вимірювальних систем IMU [8], які використовують компактні датчики, що кріпляться безпосередньо на тілі, відкриває принципово нові можливості. У поєднанні з

електроміографією, алгоритмами машинного навчання та методами обробки великих даних [2], такі сенсори дозволяють створювати доступні, портативні та високоточні системи для мобільного моніторингу ходи [7, 10, 11]. Це створює надійне технологічне підґрунтя для розробки автоматизованих програмних комплексів, здатних здійснювати об'єктивну діагностику патологій ходи в реальному часі без застосування складного стаціонарного обладнання.

II. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Метою дослідження є розробка та програмна реалізація десктопного додатку для автоматизованого аналізу й класифікації параметрів ходи на основі мультимодальних сенсорних даних. Основна задача полягає у створенні ефективного інструментарію для цифрової обробки інерційних та електроміографічних сигналів, розрахунку клінічно значущих біомеханічних індексів та інтеграції моделей машинного навчання для об'єктивної диференціації станів локомоції у клінічній практиці.

III. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інформаційною основою дослідження слугували мультимодальні дані з відкритого набору HuGaDB [14], що містять записи показників шестиосьових інерційних сенсорів (акселерометрів та гіроскопів) і двоканальної електроміографії. Дані були отримані з датчиків, розміщених на нижніх кінцівках піддослідних під час виконання різних типів локомоцій з частотою дискретизації 100 Гц. Для забезпечення високої якості подальшого аналізу первинні сигнали піддавалися цифровій обробці, яка включала застосування фільтра Баттерворта четвертого порядку [21, 22] з частотою зрізу 20 Гц для мінімізації високочастотних шумів та артефактів руху. Сегментація сигналів на окремі цикли кроків реалізована за допомогою алгоритму адаптивної детекції піків, що дозволило виокремити стабільні

часові інтервали для розрахунку біомеханічних характеристик.

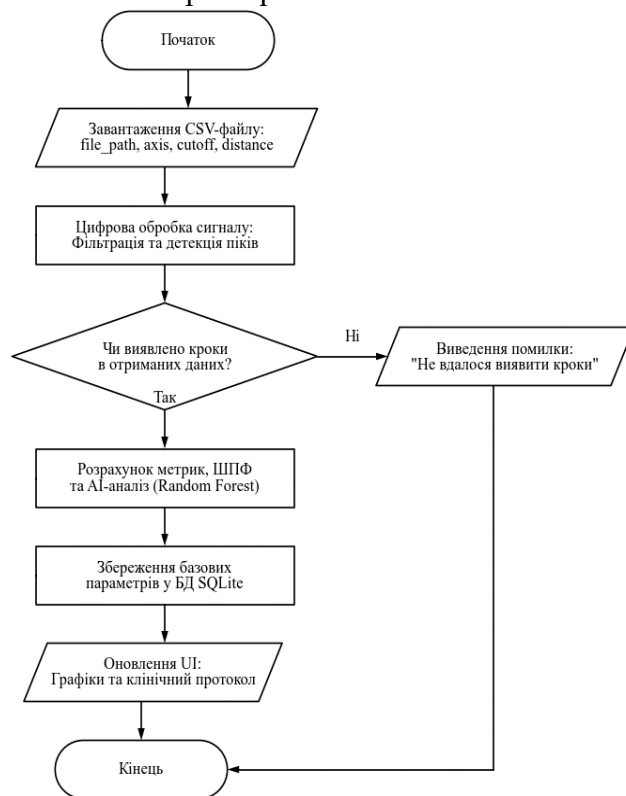


Рисунок 1 – Алгоритм попередньої фільтрації та виділення часо-частотних метрик сигналу ходи

Математичне забезпечення аналізу базується на розрахунку розширеного вектора ознак, що охоплює часові, частотні та енергетичні параметри ходи. Окрім базових метрик, таких як темп та середня тривалість кроку, обчислювалися специфічні клінічні індекси: коефіцієнт варіабельності (CV) для оцінки стабільності руху, індекс симетрії (SI) для виявлення паретичних відхилень та показник енергоефективності (EFF). Частотний аналіз здійснювався шляхом застосування швидкого перетворення Фур'є (FFT) [20, 23] для визначення домінуючих гармонік, що є критично важливим при діагностиці координаторних порушень. Для автоматизації процесу класифікації станів ходи використано ансамблевий метод машинного навчання Random Forest [18]. Архітектура моделі включає двісті дерев прийняття рішень з обмеженням глибини для запобігання перенавчанню, що

забезпечує високу узагальнюючу здатність при диференціації норми та патології.

Таблиця 1

Статистичні характеристики навчальних даних

Клас	CV (%)	Cadence (кр/хв)	SI (%)	EFF (%)	Кількість зразків
Норма (ідеальна)	0.3–1.5	110–135	0.0	> 85	250
Норма (звичайна)	1.5–5.5	75–110	0.0	> 85	500
Патологія	8–45	40–90	0.0–70.0	< 97	750

Програмна реалізація системи виконана мовою програмування Python [12] з використанням бібліотек Pandas та NumPy для векторних обчислень, Scikit-learn для моделювання та SciPy для сигнальної обробки.

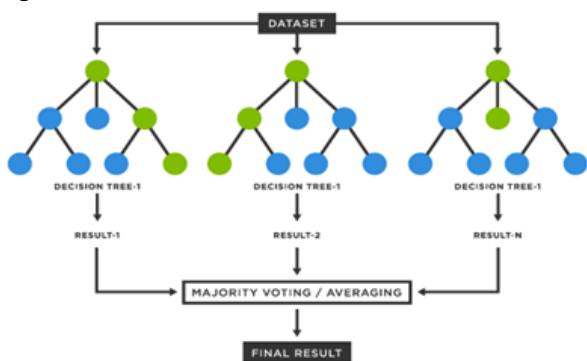


Рисунок 2 – Архітектура ансамблевої моделі класифікації станів локомоції

Архітектура десктопного додатку побудована за модульним принципом, де графічний інтерфейс користувача [17]

забезпечує візуалізацію результатів у реальному часі, а інтегрована система управління базами даних на основі SQLite [19] дозволяє зберігати історію обстежень та динаміку змін параметрів пацієнта. Такий комплексний підхід до обробки мультимодальних даних дозволяє мінімізувати вплив випадкових факторів і забезпечити об'єктивність діагностичних висновків.

IV. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментальна перевірка розробленої системи та запропонованих алгоритмів проводилася на контрольних вибірках еталонних і патологічних станів локомоції, що дозволило підтвердити високу діагностичну чутливість моделі. Основним показником ефективності інтелектуального модуля виступила точність класифікації ансамблевого методу Random Forest, яка на тестовій підмножині продемонструвала середньозважений показник F1-score на рівні 0,97. Висока прогностична здатність моделі зумовлена впровадженням розширеного вектора ознак, де поєднання часових параметрів (темп, варіабельність) із біомеханічними індексами асиметрії (SI) та енергоефективності (EFF) забезпечило чітку сегрегацію класів навіть у граничних випадках. Зокрема, при аналізі фізіологічної норми система стабільно фіксувала нульову асиметрію та мінімальну варіабельність тривалості крокового циклу ($CV < 1,55\%$), що супроводжувалося вираженим спектральним піком на домінуючій частоті 1,7 Гц. Такі результати підтверджують здатність алгоритму ідентифікувати стабільний автоматизм ходи з високим рівнем моторного контролю.

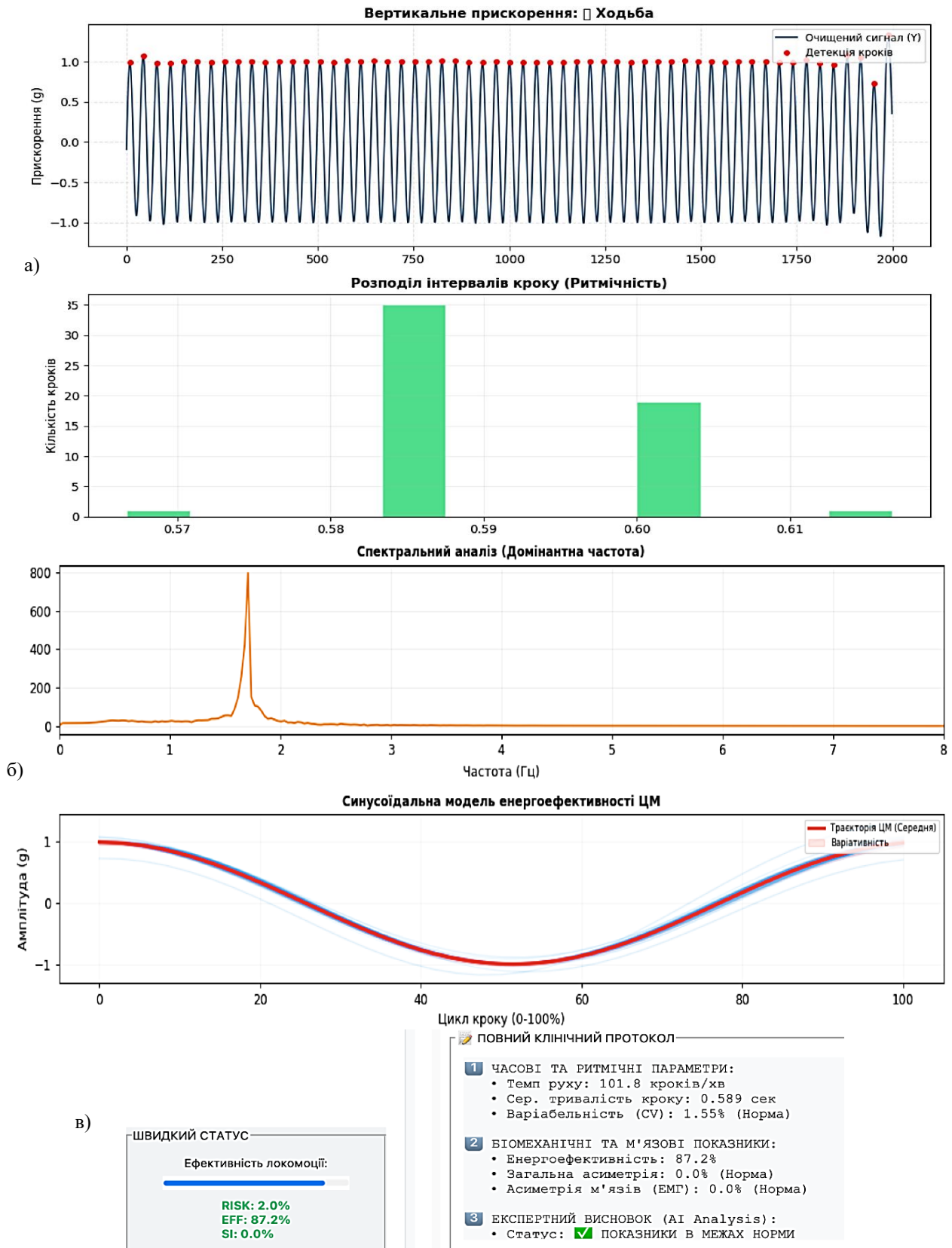
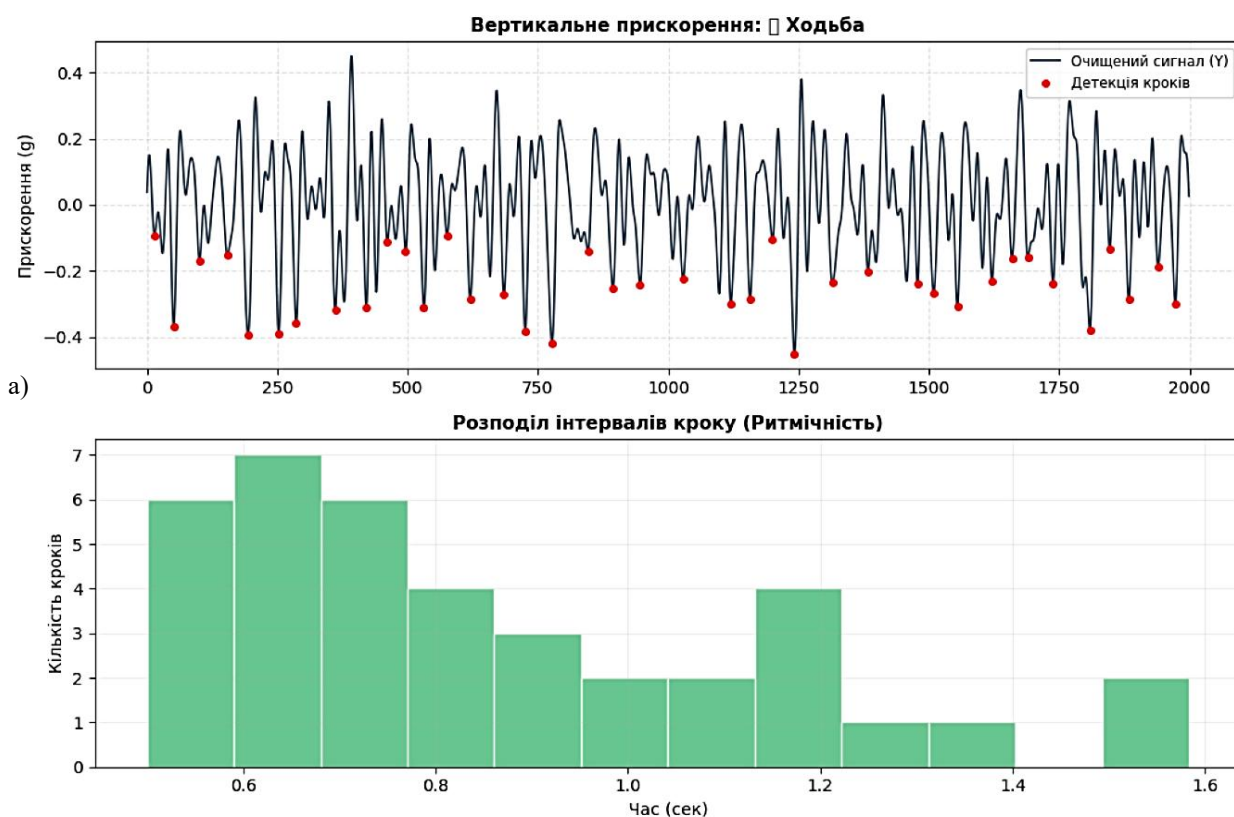


Рисунок 3 – Результати аналізу стабільної ходи: а) часова ритмограма та розподіл інтервалів кроку; б) біомеханічні характеристики та спектральний склад сигналу (норма); в) згенерований клінічний протокол

Особливу увагу було приділено здатності системи диференціювати різні типи патологічних відхилень на основі розрахованих метрик. Під час дослідження пацієнтів ходи з ознаками кульгавості зафіксовано критичне зростання індексу асиметрії до 49,7%, що вказує на нерівномірний розподіл механічної роботи між кінцівками. Водночас аналіз випадків атаксії продемонстрував принципово іншу картину: при відсутності вираженої асиметрії спостерігалася екстремальна нестабільність ритму із показником CV

понад 32,67% та деградацією спектральної чистоти сигналу. Мультимодальний розподіл частот у спектрі FFT замість чіткої гармоніки став об'єктивним маркером координаторних порушень, що дозволяє системі надійно відокремлювати неврологічні розлади від паретичних станів. У випадках м'язової слабкості система додатково ідентифікувала зниження амплітуди прискорень (до 0,4g) та виражений дисбаланс м'язового тону за даними ЕМГ, що сягав 67,7%.



б)

ПОВНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ

- 1 ЧАСОВІ ТА РИТМІЧНІ ПАРАМЕТРИ:**
 - Темп руху: 69.9 кроків/хв
 - Сер. тривалість кроку: 0.859 сек
 - Варіабельність (CV): 32.67% (! Висока)
- 2 БІОМЕХАНІЧНІ ТА М'ЯЗОВІ ПОКАЗНИКИ:**
 - Енергоефективність: 97.2%
 - Загальна асиметрія: 0.0% (Норма)
 - Асиметрія м'язів (ЕМГ): 0.0% (Норма)
- 3 ЕКСПЕРТНИЙ ВИСНОВОК (AI Analysis):**
 - Статус: ❗ ВІЯВЛЕНО ПАТОЛОГІЧНІ ВІДХИЛЕННЯ

Рисунок 4 – Візуалізація патологічних патернів локомоцій: а) дестабілізація ритму при атаксії та виражена амплітудна асиметрія при кульгавості; б) клінічний протокол який підрахувала програма

Розроблений програмний комплекс забезпечив ефективну візуалізацію отриманих даних, трансформуючи складні біомеханічні сигнали у зрозумілі клінічні протоколи. Гнучкість налаштувань порогової детекції дозволила адаптувати систему до низькоамплітудних патологічних сигналів, зберігаючи точність сегментації кроків. Інтегрована база даних SQLite [19] забезпечила надійне збереження історії обстежень, що відкриває можливості для ретроспективного аналізу та об'єктивного контролю динаміки реабілітації пацієнтів у часі. Таким чином, поєднання методів цифрової фільтрації, спектрального аналізу та інтелектуальної класифікації дозволило створити валідний інструмент підтримки прийняття рішень, здатний мінімізувати суб'єктивізм при клінічному оцінюванні функціонального стану опорно-рухового апарату.

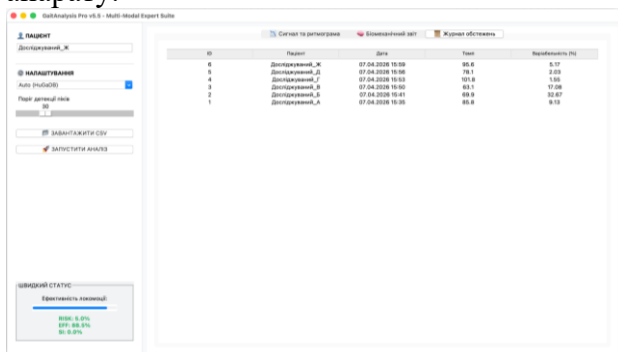


Рисунок 5 – Програмний модуль ведення журналів обстежень для ретроспективного аналізу динаміки реабілітації

ВИСНОВКИ

У результаті проведеного дослідження успішно розв'язано актуальне завдання створення автоматизованої інтелектуальної системи для об'єктивної оцінки та класифікації параметрів ходи людини на основі мультимодальних сенсорних даних. Запропонований комплексний підхід, що поєднує методи цифрової обробки сигналів акселерометрії та електроміографії, дозволив перейти від суб'єктивного візуального спостереження до прецизійної цифрової діагностики локомоторних функцій. Реалізований алгоритм, який базується на застосуванні цифрової фільтрації Баттерворта, адаптивної детекції фаз кроку та швидкого перетворення Фур'є (FFT), довів свою ефективність у виділенні чистого біомеханічного патерну навіть за наявності низькоамплітудних патологічних сигналів.

Визначальним етапом роботи стало впровадження розширеного вектора ознак, який, окрім базових часо-частотних характеристик, включив комплексні індекси асиметрії (SI) та біомеханічної енергоефективності (EFF). Це створило надійне підґрунтя для побудови предиктивної моделі на основі ансамблевого методу машинного навчання Random Forest, яка під час експериментальної перевірки продемонструвала високу прогностичну здатність із показником F1-score на рівні

0,97. Завдяки здатності виявляти складні нелінійні залежності, розроблена модель успішно диференціює такі клінічні стани, як координаторні порушення при сенсорній атаксії та виражений м'язовий дисбаланс при парезах, мінімізуючи ймовірність хибних діагностичних висновків.

Практична цінність отриманих результатів полягає у розробці функціонального десктопного додатку з інтуїтивно зрозумілим графічним інтерфейсом та інтегрованою системою управління базами даних на основі SQLite. Розроблений програмний комплекс автоматично генерує експертні біомеханічні звіти в реальному часі, що дозволяє використовувати його як ефективний та доступний інструмент підтримки прийняття клінічних рішень у сучасній медичній реабілітації, неврології та спортивній

біомеханіці для об'єктивного контролю динаміки відновлення пацієнтів.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі пацієнти, що мають відношення до рукопису дали згоду на публікацію даної роботи.

ORCID ID та внесок авторів.

0009-0000-9769-8158 (A,B,D) Illia Musiichuk
0000-0001-5501-132X (C,E,F) Tetiana Bohdanova

A- Концепція роботи та дизайн, B- аналіз даних, C- Відповідальність за статистичний аналіз, D- Написання статті, E- Критичний огляд, F- Остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Андреева Р. Біомеханіка і основи метрології. Херсон, 2015. 226 с
2. Arias, Isaac. (2023). Human Gait Analysis in Biometric Identification Profiles Using Artificial Intelligence. 10.13140/RG.2.2.12156.72327.
3. Біомеханіка спорту : підручник / Рибак О.Ю., Рибак Л. І., Виноградський Б.А. [та ін.]. – Львів : ЛДУФК ім. Івана Боберського, 2021. – 268 с
4. He C, Fu H, Ma CZ. Biomechanics and Motion Analysis: From Human Performance to Clinical Practice. Bioengineering (Basel). 2025 Oct 17;12(10):1114. doi: 10.3390/bioengineering12101114. PMID: 41155112; PMCID: PMC12561226.
5. Tsiakiri, A., Plakias, S., Giarmatzis, G., Tsakni, G., Christidi, F., Papadopoulou, M., Bakalidou, D., Vadikolias, K., Aggelousis, N., & Vlotinou, P. (2025). Gait Analysis in Multiple Sclerosis: A Scoping Review of Advanced Technologies for Adaptive Rehabilitation and Health Promotion. Biomechanics, 5(3), 65. <https://doi.org/10.3390/biomechanics5030065>
6. Optical Motion Capture: How It's Shaping Animation, Sports, and Beyond. URL: <https://animost.com/ideas-inspirations/optical-motion-capture/>
7. BTS G-Walk. URL: <https://www.btsbioengineering.com/products/g-walk/>
8. Inertial Measurement Unit (IMU). URL: <https://wearablesensing.com/imu/>
9. Tekscan. URL: <https://www.tekscan.com/products-solutions/systems>
10. OpenCap: Sophisticated human biomechanics from smartphone video. URL: <https://engineering.stanford.edu/news/opencap-sophisticated-human-biomechanics-smartphone-video>
11. Mocap for all: Markerless AI motion capture reduces cost and complexity. URL: <https://www.autodesk.com/solutions/markerless-motion-capture>
12. Downey, Allen (July 2024). Think Python: How to Think Like a Computer Scientist (3rd ed.). O'Reilly Media. ISBN 978-1-0981-5543-8.
13. Sêco, S., Santos, V. M., Valvez, S., Gomes, B. B., Neto, M. A., & Amaro, A. M. (2025). From Static to Dynamic: Complementary Roles of FSR and Piezoelectric Sensors in Wearable Gait and Pressure Monitoring. Sensors, 25(23), 7377. <https://doi.org/10.3390/s25237377>
14. Datasets HuGaDB. URL: <https://www.kaggle.com/datasets/romanchereshnev/hugadb-human-gait-database/code>
15. Functional and Non Functional Requirements. URL: <https://www.geeksforgeeks.org/software-engineering/functional-vs-non-functional-requirements/>
16. Unified Modeling Language (UML) Diagrams. URL: <https://www.geeksforgeeks.org/system-design/unified-modeling-language-uml-introduction/>
17. Python Tkinter. URL: <https://www.geeksforgeeks.org/python/python-gui-tkinter/>
18. Random Forest. URL: <https://medium.com/@denizgunay/random-forest-af5bde5d7e1e>
19. How SQLite Works. URL: <https://www.sqlite.org/howitworks.html>
20. Ashdhir, P., Arya, J., Rani, C. E., & Anshika. (2021). Exploring the fundamentals of fast Fourier transform technique and its elementary applications in physics. European Journal of Physics, 42(6), Article 065805. <https://doi.org/10.1088/1361-6404/ac20ad>
21. Butterworth, S. (1930). "On the Theory of Filter Amplifiers" (PDF). Experimental Wireless and the Wireless Engineer. 7: 536–541.

22. Oppenheim, A. V., & Schaffer, R. W. (2021). *Discrete-time signal processing* (3rd ed.). Pearson.
23. Briggs, William L.; Henson, Van Emden (1995). *The DFT: An Owner's Manual for the Discrete Fourier Transform*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics. ISBN 978-0-89871-342-8.
- ### REFERENCES
1. Andreeva R. Biomechanics and fundamentals of metrology. Kherson, 2015. 226 p.
 2. Arias, Isaac. (2023). Human Gait Analysis in Biometric Identification Profiles Using Artificial Intelligence. 10.13140/RG.2.2.12156.72327.
 3. Sports biomechanics : textbook / Rybak O.Yu., Rybak L.I., Vynohradskyi B.A. [et al.]. – Lviv : LDUFK named after Ivan Boberskyj, 2021. – 268 p.
 4. He C, Fu H, Ma CZ. Biomechanics and Motion Analysis: From Human Performance to Clinical Practice. *Bioengineering* (Basel). 2025 Oct 17;12(10):1114. doi: 10.3390/bioengineering12101114. PMID: 41155112; PMCID: PMC12561226.
 5. Tsiakiri, A., Plakias, S., Giarmatzis, G., Tsakni, G., Christidi, F., Papadopoulou, M., Bakalidou, D., Vadikolias, K., Aggelousis, N., & Vlotinou, P. (2025). Gait Analysis in Multiple Sclerosis: A Scoping Review of Advanced Technologies for Adaptive Rehabilitation and Health Promotion. *Biomechanics*, 5(3), 65. <https://doi.org/10.3390/biomechanics5030065>
 6. Optical Motion Capture: How It's Shaping Animation, Sports, and Beyond. URL: <https://animost.com/ideas-inspirations/optical-motion-capture/>
 7. BTS G-Walk. URL: <https://www.btsbioengineering.com/products/g-walk/>
 8. Inertial Measurement Unit (IMU). URL: <https://wearablesensing.com/imu/>
 9. Tekscan. URL: <https://www.tekscan.com/products-solutions/systems>
 10. OpenCap: Sophisticated human biomechanics from smartphone video. URL: <https://engineering.stanford.edu/news/opencap-sophisticated-human-biomechanics-smartphone-video>
 11. Mocap for all: Markerless AI motion capture reduces cost and complexity. URL: <https://www.autodesk.com/solutions/markerless-motion-capture>
 12. Downey, Allen (July 2024). *Think Python: How to Think Like a Computer Scientist* (3rd ed.). O'Reilly Media. ISBN 978-1-0981-5543-8.
 13. Sêco, S., Santos, V. M., Valvez, S., Gomes, B. B., Neto, M. A., & Amaro, A. M. (2025). From Static to Dynamic: Complementary Roles of FSR and Piezoelectric Sensors in Wearable Gait and Pressure Monitoring. *Sensors*, 25(23), 7377. <https://doi.org/10.3390/s25237377>
 14. HuGaDB Dataset. URL: <https://www.kaggle.com/datasets/romanchereshnev/hugadb-human-gait-database/code>
 15. Functional and Non Functional Requirements. URL: <https://www.geeksforgeeks.org/software-engineering/functional-vs-non-functional-requirements/>
 16. Unified Modeling Language (UML) Diagrams. URL: <https://www.geeksforgeeks.org/system-design/unified-modeling-language-uml-introduction/>
 17. Python Tkinter. URL: <https://www.geeksforgeeks.org/python/python-gui-tkinter/>
 18. Random Forest. URL: <https://medium.com/@denizgunay/random-forest-af5bde5d7e1e>
 19. How SQLite Works. URL: <https://www.sqlite.org/howitworks.html>
 20. Ashdhir, P., Arya, J., Rani, C. E., & Anshika. (2021). Exploring the fundamentals of fast Fourier transform technique and its elementary applications in physics. *European Journal of Physics*, 42(6), Article 065805. <https://doi.org/10.1088/1361-6404/ac20ad>
 21. Butterworth, S. (1930). "On the Theory of Filter Amplifiers" (PDF). *Experimental Wireless and the Wireless Engineer*. 7: 536–541.
 22. Oppenheim, A. V., & Schaffer, R. W. (2021). *Discrete-time signal processing* (3rd ed.). Pearson.
 23. Briggs, William L.; Henson, Van Emden (1995). *The DFT: An Owner's Manual for the Discrete Fourier Transform*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics. ISBN 978-0-89871-342-8.

UDC 004.9:[612.76+616.7-071](045)

DESKTOP APPLICATION FOR HUMAN GAIT PARAMETER ANALYSIS BASED ON MULTIMODAL SENSOR DATA

Ilya Musiychuk

ilya.mysichyk12@gmail.com

Tetyana Bogdanova

t.bogdanova@lil.kpi.ua

Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute
Kyiv, Ukraine

Abstract. *The paper addresses the problem of objective assessment of human gait parameters. Since traditional methods are primarily based on subjective visual observation, and high-precision optical motion analysis systems are stationary and require significant financial costs, the research objective was to create a desktop application for automated gait parameter analysis based on multimodal sensor data. Butterworth digital filtering, adaptive peak detection, and Fast Fourier Transform (FFT) methods were used for signal cleaning and analysis. A methodology for calculating complex biomechanical metrics has been implemented, specifically symmetry indices (SI), energy efficiency (EFF), and coefficient of variation (CV). To automatically classify locomotion states and predict pathology risks, a machine learning model based on the Random Forest ensemble algorithm was built. Experimental validation of the model on reference and pathological datasets demonstrated high recognition accuracy with an F1-score of 0.97. By using an extended feature vector, the developed algorithm is able to effectively differentiate complex clinical cases, distinguishing between coordination disorders and paretic states. The implemented software package includes a graphical user interface and an integrated SQLite database for maintaining patient logs. The results confirm that the application is an effective clinical decision support tool in medical rehabilitation and the diagnosis of musculoskeletal system pathologies.*

Keywords: *gait analysis, multimodal data, machine learning, Random Forest, biomechanical indices, medical diagnostics.*

КОМП'ЮТЕРНІ ЦИФРОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ОЦІНЮВАННЯ ДИНАМІЧНИХ ОБ'ЄКТІВ

Архирей Марина Володимирівна

marina_arkhyrei@ukr.net

Іванець Ольга Борисівна

olchik2104@ukr.net

Светлов Павло Костянтинович

svietlov@lil.kpi.ua

Сапон Ольга Сергіївна

o.sapon-fbmi26@lil.kpi.ua

Кафедра біомедичної інженерії

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,

м. Київ, Україна

Анотація – У статті розглянуто актуальне практичне завдання дослідження нелінійності динамічних об'єктів, з використанням сучасних комп'ютерних технологій, для аналізу хаотичної складової та нестаціонарності часового ряду. В якості часового ряду в роботі розглянута сукупність вимірних параметрів серцево-судинної системи. Наведені приклади побудови та аналізу рекурентних діаграм із використанням методу квантифікації рекурентності (RQA), що дозволяє врахувати притаманну хаотичну природу процесів в організмі людини.

Використання кольорових та чорно-білих рекурентних діаграм надало змогу отримати візуальні та аналітичні відмінності в динаміці часових рядів біомедичних параметрів учасників дослідження. Встановлено, що надмірна детермінованість та висока ламінарність фазових траєкторій, що відповідають різним станом динамічної системи є негативною ознакою, що свідчить про інертність гомеостазу та зниження адаптивного резерву організму до зовнішніх дестабілізуючих факторів. Натомість наявність хаотичної складової вказує на ефективну роботу біологічних зворотних зв'язків. Основним науковим результатом роботи є обґрунтування застосування технологій рекурентного аналізу як ефективного інструменту для оцінки функціональної стабільності та адаптаційної поведінки біологічних систем, у реальному часі.

Ключові слова: цифрові технології, рекурентна діаграма, варіабельність серцевого ритму, квантифікація рекурентності (RQA), гомеостаз, ламінарність, адаптивні резерви, біомедичні сигнали..

I. ВСТУП

Оцінювання складних динамічних об'єктів вимагає інтелектуальних підходів для аналізу даних з використанням цифрових технологій для виявлення прихованих закономірностей у вже існуючих наборах даних для отримання додаткової інформації про динаміку досліджуваної системи з метою визначення її функціональної стабільності та повторюваності станів, що дана система демонструє. Динамічний об'єкт розглядається як система, стан якої змінюється в часі під впливом внутрішніх та зовнішніх факторів, що часто супроводжується нелінійними та нестаціонарними процесами. У роботі досліджується застосування рекурентних

діаграм та їх кількісного аналізу для оцінювання стану таких систем. Показано, що рекурентні діаграми є ефективним інструментом для виявлення структурних змін у часових рядах, зокрема у випадках стохастичного впливу, який адекватно відображає динаміку системи. Проведено аналіз часових рядів сигналу, що використовується як вхідний масив даних для побудови рекурентних діаграм. Метою дослідження є поєднання візуальної інтерпретації рекурентних діаграм із розрахунком їх кількісних характеристик для підтвердження висновків щодо стабільності функціонування динамічного об'єкта

II. ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ В ЗАГАЛЬНОМУ ВИГЛЯДІ

У сучасних наукових дослідженнях аналіз динамічних об'єктів є одним із ключових напрямів. Особливу увагу при дослідженні складних технічних, економічних, екологічних та біомедичних систем, зокрема, приділяється аналізу їхньої нелінійності, нестационарності та особливостям впливу випадкових факторів, що формують складну динаміку поведінки зазначених систем. Динамічний об'єкт визначається як система, стан якої змінюється у часі під дією внутрішніх процесів і зовнішніх збурень. Це ускладнює процес її моделювання та прогнозування традиційними методами, що можуть виявитися недостатньо ефективними для виявлення прихованих закономірностей у таких системах.

Дослідження, що були проведені в Навчально-науковій лабораторії клінічної інженерії, з використанням наявного обладнання, надали змогу визначити, що традиційні методи аналізу біомедичних сигналів на основі часових рядів можуть бути доповнені методами, що дозволяють виявити приховані закономірності за рахунок аналізу динаміки траєкторій часового ряду у фазовому просторі.

У зв'язку з цим набувають актуальності методи, що описують складну динаміку еволюції біологічної системи, зокрема аналіз рекурентних діаграм. Такий підхід дозволяє досліджувати структуру фазового простору динамічної системи та виявляти повторювані стани, які дана система проходить у своїй еволюції. Рекурентні діаграми забезпечують наочне відображення еволюції системи, а їх кількісний аналіз (*Recurrence Quantification Analysis, RQA*) дає можливість отримати об'єктивні характеристики динаміки процесів даної системи. Особливий інтерес викликають дослідження сигналів зі стохастичною складовою. В них адекватно відображається зміна стану динамічного об'єкта. Аналіз часових рядів відкриває можливості для оцінювання стабільності функціонування

системи та виявлення критичних змін у її поведінці

Таким чином, застосування рекурентних діаграм у поєднанні з їх кількісними показниками є перспективним підходом до комплексного аналізу динамічних систем, що і зумовлює актуальність даного дослідження.

III. АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Останнім часом активно розвиваються методи, що враховують нелінійну складову динамічних складних систем [1, 2]. Оскільки людський організм є саме такою системою, дослідники дедалі частіше застосовують теорію динамічного хаосу та фрактальний аналіз для оцінки його стану [3–6]. Зокрема, ці підходи виявилися ефективними у вивченні варіабельності серцевого ритму [5, 9, 10]. Ключовою особливістю біосистем є рекурентність — здатність повертатися до стабільного стану завдяки гомеостазу, що відображається у зближенні фазових траєкторій загальної поведінки системи.

На відміну від технічних систем, біологічні об'єкти мають унікальну властивість відновлюватися після зовнішніх збурень завдяки гнучкості внутрішнього гомеостазу. Графічно це проявляється у зближенні траєкторій у фазовому просторі [13]. Проте нелінійність і складність живих систем потребують глибшого вивчення, ніж пропонують традиційні технології. Зокрема, аналіз хаотичних процесів дозволяє виявити приховані закономірності внутрішньої регуляції, що і стало головним завданням даного дослідження

IV. МЕТА СТАТТІ

Метою даного дослідження є комплексний аналіз динамічної стійкості біологічної системи з використанням часового ряду варіабельності серцевого ритму на основі методів нелінійної динаміки та теорії хаосу, що передбачає виявлення прихованих закономірностей у фазових траєкторіях кардіосигналу та оцінку

ефективності механізмів гомеостатичного регулювання серцево-судинної системи за умов дестабілізуючих впливів.

V. ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для аналізу стану біологічної системи зміни її станів x у часі t представляються у вигляді часових рядів:

$$x^1(t), x^2(t), \dots, x^m(t)$$

Сукупність цих змінних формує вектор стану в m -вимірному фазовому просторі. Метод рекурентних діаграм (RP) дозволяє досліджувати траєкторію системи у такому фазовому просторі. Повторюваність станів відображається у вигляді квадратної матриці, заповненої одиницями та нулями. Графічно така матриця візуалізується як набір чорних («1») та білих («0») точок.

Таким чином, рекурентна діаграма забезпечує наочне представлення повторюваності станів біологічної системи.

$$R_{i,j} = \Theta(\varepsilon_i - \|x_i - x_j\|), \quad x \in \mathbb{R}^m, \\ i, j = 1 \dots N$$

де ε_i – «радіус околу» тобто розмір околу точки x у момент часу t , Θ – функція Хевісайда, $\|x_i - x_j\|$ – відстань (норма) між векторами станів x_i та x_j у фазовому просторі \mathbb{R}^m у відповідні моменти часу i та j .

Однакова ймовірність повторення рекурентних моментів дозволяє оцінити динамічний потенціал системи. Проте окрема рекурентна точка (i, j) не несе

вичерпної інформації про стан динамічної системи у ці моменти, оскільки рекурентні стани складної біологічної системи не є ідентичними, а лише з часом повертаються у близькість до попереднього стану. Отже, динаміка біологічної системи проявляється у переході до стану x_j , що є близьким до стану x_i , тому такі стани є рекурентними, що відображається у m -вимірному просторі околі точки x_i радіуса ε . Ці точки є точками повернення і, як випливає з формули (1), вони описують функціонування системи залежно від обраних параметрів моделювання.

Саме ці параметри були враховані при розрахунку кількісних показників рекурентних діаграм (RQA). Для дослідження часового ряду варіабельності серцевого ритму проведений аналіз групи учасників дослідження з використанням відкритої бази даних ресурсу PhysioNet.org [14]. Вхідний масив даних двох з учасників дослідження (під номером 103 та 106 відповідно) поданий на рисунку 1 та на рисунку 2. Наведені часові ряди були оброблені в середовищі *MATLAB* [15]. Результати візуалізації фазових портретів динаміки зміни зазначених часових рядів у вигляді кольорових та бінарних рекурентних діаграм подані на рисунку 3 та рисунку 4 для учасника дослідження під номером 103 та на рисунку 5 та рисунку 6 для учасника дослідження 106, відповідно.

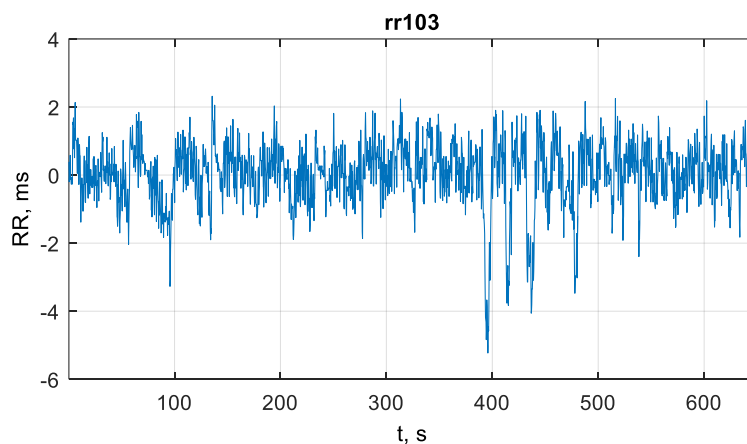


Рисунок 1 – Варіабельність серцевого ритму учасника дослідження під номером 103

Окрему рекурентну точку (i, j) не варто розглядати як вичерпне джерело інформації про стан біологічної системи. Натомість саме сукупність таких точок формує цілісну картину, що дозволяє детально реконструювати динаміку системи. Побудова рекурентної діаграми базується на головній діагоналі (лінії ідентичності), де чорні точки вказують на збіг станів у різні моменти часу. Ця лінія розташована

під кутом 45° до осей координат. Аналіз такої діаграми дає змогу ідентифікувати трансформаційні процеси в біосистемі, особливості біологічного зворотного зв'язку, вплив дестабілізуючих чинників, періоди стагнації (ламінарності), а також критичні фазові переходи чи раптові зміни стану, а також виявити екстремальні рідкісні епохи, що свідчать про значне відхилення від загальної траєкторії.

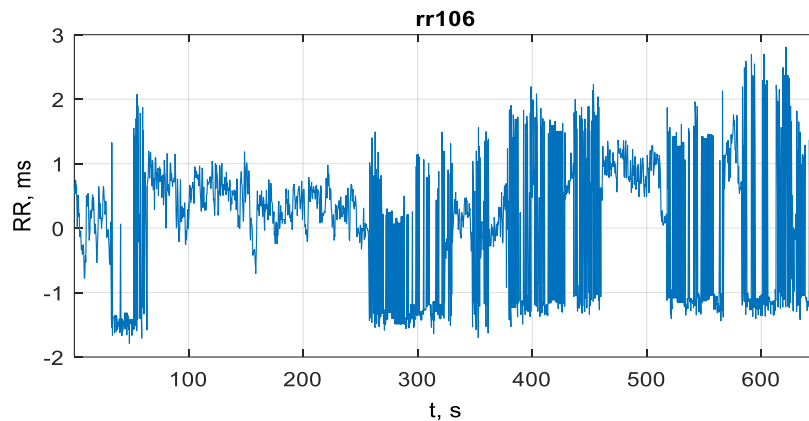


Рисунок 2 – Варіабельність серцевого ритму учасника дослідження під номером 106

Для аналізу процесів у біологічних системах використання рекурентних графіків дозволяє візуалізувати процеси в динаміці системи. Це особливо важливо при оцінюванні поточного стану здорової групи осіб, для яких здійснений професійний відбір та чия професійна діяльність пов'язана з екстремальними факторами, а порушення адаптаційного потенціалу може не проявлятися в явному вигляді а мати приховану повторюваність, що може бути візуалізована нелінійними методами. Тому здатність рекурентних діаграм виявляти рідкісні та екстремальні події у вигляді повторюваних графіків є важливим інструментом для оцінки стану біологічних об'єктів. Аналіз текстур, що утворюються завдяки структурі рекурентних діаграм, дозволяє аналізувати перебіг процесів у біологічних системах.

Вертикальні та горизонтальні лінії ($R_{i,j+k} = 1$, де $k = 1 \dots v$, де v — довжина вертикальної або горизонтальної лінії) відокремлюють часові інтервали, у яких стан системи не змінюється або змінюється

незначно (система на цей час ніби «заморожена»), що є ознакою «ламінарних» станів [16].

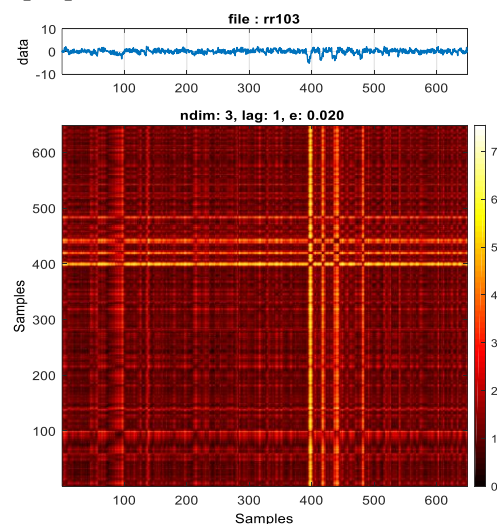


Рисунок 3 – Кольорові рекурентні діаграми варіабельності серцевого ритму учасника дослідження під номером 103

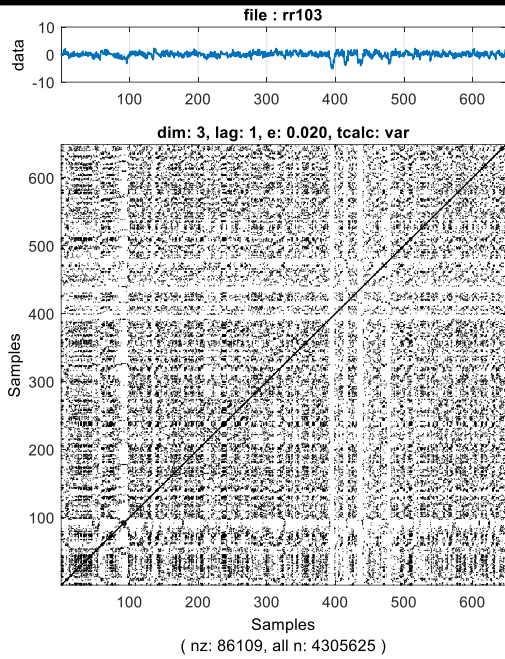


Рисунок 4 – Бінарна рекурентна діаграма варіабельності серцевого ритму учасника дослідження під номером 103

Для обчислення довжини найдовшої діагоналі був застосований наступний математичний вираз:

$$L_{max} = \max(l_i; i=1, \dots, Nl).$$

Де N — загальна кількість діагональних ліній, а l_i — довжина i -ї лінії. Якщо два сегменти фазової траєкторії зближуються протягом l - кроків у різні моменти часу, формується діагональна лінія відповідної довжини. Середня довжина таких ліній відображає тривалість синхронного руху ділянок траєкторії та еквівалентна середньому часу прогнозу та може бути розрахована за формулою:

$$L = \frac{\sum_{l=l_{min}}^N IP(l)}{\sum_{l=l_{min}}^N P(l)}$$

Аналіз рекурентних характеристик дозволив кількісно оцінити нелінійну динаміку біологічних систем. Для учасника №103 середня довжина діагональних ліній L_{mean} склала 2,56, тоді як для учасника №106 — 3,22. Показники L_{max} становили 20 та 35 одиниць відповідно. Оскільки L_{max} є обернено пропорційним до найбільшого доданого показника Ляпунова, він виступає ключовим параметром оцінки хаотичності:

вище значення L_{max} у другого учасника (№106) вказує на низьку швидкість розбіжності фазових траєкторій.

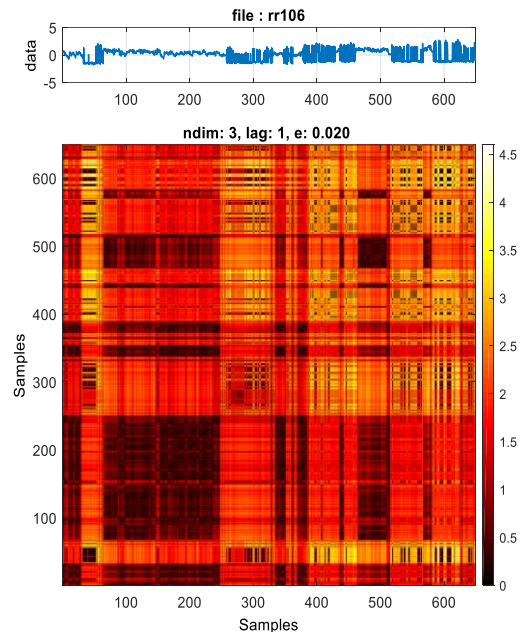


Рисунок 5 – Кольорова рекурентна діаграма варіабельності серцевого ритму учасника дослідження під номером 106

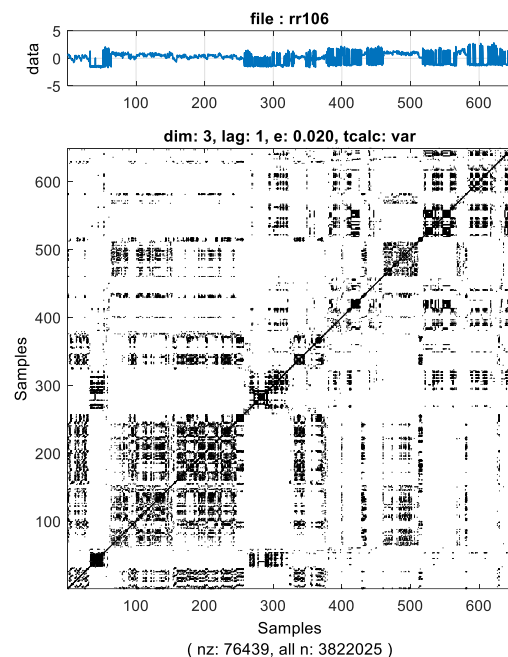


Рисунок 6 – Бінарна рекурентна діаграма варіабельності серцевого ритму учасника дослідження під номером 106

Додатні показники Ляпунова вимірюють швидкість розбіжності траєкторій і є ознаками динамічного хаосу;

відповідно, чим меншим є показник $Lmax$, тим хаотичнішим є перебіг процесів у біологічній системі. Проте, на відміну від технічних систем, наявність хаотичних процесів у живому організмі свідчить про ефективність роботи гомеостазу як внутрішнього регулятора. Біологічні зворотні зв'язки, реагуючи на зовнішні дестабілізуючі фактори, компенсують їхній вплив за рахунок адаптивних резервів організму. Також для оцінки ламінарності (стаціонарності) процесів було розраховано середню довжину вертикальних структур за виразом.

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{\min}}^N vP(v)}{\sum_{v=v_{\min}}^N P(v)}$$

що характеризує середній час затримки системи в певному стані (*Trapping Time*). Для учасників дослідження ці значення становлять $TT1 = 2,874$ та $TT2 = 3,257$ відповідно.

Встановлено, що нижчі значення $Lmax$ та TT у першого учасника свідчать про вищий рівень динамічного хаосу, що є фізіологічною ознакою гнучкої адаптивності гомеостазу. Натомість показники другого учасника демонструють стан надмірної детермінованості та динамічної ригідності. Зниження хаотичної складової вказує на вичерпання регуляторного ресурсу, що обмежує здатність організму до пластичної відповіді на зовнішні дестабілізуючі чинники. Таким чином, параметри RQA можуть слугувати об'єктивними предикторами ранніх функціональних розладів [17].

VI. ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження підтверджують, що застосування аналізу квантифікації рекурентності (RQA) до обробки біомедичних сигналів дозволяє ідентифікувати латентну динаміку біологічних процесів, недоступну для стандартних методів аналізу. Кількісні показники $Lmax$ та TT виступають об'єктивними критеріями оцінки функціонального стану організму: для учасника дослідження №103 нижчі

значення цих параметрів вказують на вищий рівень динамічної складності, що є ознакою адаптивної пластичності та ефективності гомеостатичного регулювання. Натомість показники учасника дослідження №106 свідчать про аномально високу ламінарність та надмірну детермінованість системи. Така динамічна ригідність сигналізує про вичерпання регуляторного ресурсу та зниження здатності організму до гнучкого реагування на зовнішні дестабілізуючі чинники. Візуалізація рекурентних діаграм підтверджує ці висновки, демонструючи, що нівелювання хаотичної складової може слугувати діагностичним маркером функціональних порушень. Таким чином, запропонований підхід зменшує невизначеність при оцінюванні стабільності біологічних систем і відкриває перспективи для ранньої діагностики станів, пов'язаних із порушенням адаптаційних можливостей організму.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-2200-8404](https://orcid.org/0000-0002-2200-8404) (A, D) Maryna

Arkhryei

[0000-0002-0897-4219](https://orcid.org/0000-0002-0897-4219) (E, F) Olga Ivanets

[0009-0007-1104-2934](https://orcid.org/0009-0007-1104-2934) (B) Pavlo Svetlov

[0009-0008-3340-2045](https://orcid.org/0009-0008-3340-2045) (C) Olha Sapon

A – концепція та дизайн роботи, B – пошук матеріалів, C – аналіз існуючих досліджень, D – написання статті, E – критичний огляд статті, F – остаточне затвердження статті

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

- Ott, E. Chaos in Dynamical Systems; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2002. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511803260>.
- Xiong, W., Faes, L., Ivanov P.C. Entropy measures, entropy estimators, and their performance in quantifying complex dynamics: Effects of artifacts, nonstationarity, and long-range correlations. Phys. Rev. E 2017, 95, 062114. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.95.062114>
- De Godoy, M.F. Nonlinear analysis of heart rate variability: A comprehensive review. J. Cardiol. Ther. 2016, 3, 528–533. <https://doi.org/10.17554/j.issn.2309-6861.2016.03.101-4>
- Ivanets, O., Morozova, I. Features of Evaluation of Complex Objects with Stochastic Parameters. 2021 11th International Conference on Advanced Computer Information Technologies, ACIT 2021. Proceedings, 2021, pp. 159–162. <https://doi.org/10.1109/ACIT52158.2021.9548480>
- Hastings H. Fractal geometry in biological systems: An analytical approach edited by Phillip M. Iannacone and Mustafa Khokha. Bulletin of Mathematical Biology. 1997;59(4):791–794. <https://doi.org/10.1007/BF02459483>

6. Voss, A.; Schulz, S.; Schroeder, R.; Baumert, M.; Caminal, P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. A* 2008, 367, 277–296. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0232>

7. Kuzmin V., Ivanets O., Zaliskyi M., Shcherbyna O., Holubnychyi O., Sevriukova O. Methods for Time Series Analysis Using Segmented Regression with Heteroskedasticity. *Proceedings of Integrated Computer Technologies in Mechanical Engineering*, 2023 https://doi.org/10.1007/978-3-031-61415-6_43

8. Deka, B., Deka, D. Nonlinear analysis of heart rate variability signals in meditative state: a review and perspective. *BioMed Eng OnLine* 22, 35 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12938-023-01100-3>

9. Іванець О.Б., Буриченко М.Ю., Архирей М.В., Братко В.Ю. Особливості використання методів нелінійної динаміки для обробки біомедичних даних. *Наукові технології*. 2022. N4(56):С.317-334 ISSN 2075-078, <doi.org/10.18372/2310-5461.56.17131>

10. Nayak, S.K.; Bit, A.; Dey, A.; Mohapatra, B.; Pal, K. A review on the nonlinear dynamical system analysis of electrocardiogram signal. *J. Healthcare Eng*. 2018. <doi.org/10.1155/2018/6920420>

11. Henriques T, Ribeiro M, Teixeira A, Castro L, Antunes L, Costa-Santos C. Nonlinear Methods Most Applied to Heart-Rate Time Series: A Review. *Entropy*. 2020; 22(3):309. <https://doi.org/10.3390/e22030309>

12. Norris P.R. Heart rate multiscale entropy at three hours predicts hospital mortality in 3,154 trauma patients / P.R. Norris, S.M. Anderson, J.M. Jenkins, et al// *Shock*. – 2008. Vol.30, No.1. – P.17-22. DOI: <10.1097/SHK.0b013e318164e4d0>.

13. Mansier, P.; Clairambault, J.; Charlotte, N.; Médigue, C.; Vermeiren, C.; LePape, G.; Carré, F.; Gounaropoulou, A.; Swynghedauw, B. Linear and non-linear analyses of heart rate variability: A minireview. *Cardiovasc. Res.* 1996, 31, 371–379. [https://doi.org/10.1016/0008-6363\(96\)00009-8](https://doi.org/10.1016/0008-6363(96)00009-8)

14. <https://archive.physionet.org/physiobank/database/>

15. Simple MATLAB functions for calculating recurrence plots and recurrence quantification, <https://github.com/pucicu/>.

16. Webber, C. L., Zbilut, J. P. Recurrence quantification analysis of nonlinear dynamical systems. https://www.researchgate.net/publication/228680523_Recurrence_quantification_analysis_of_nonlinear_dynamical_systems. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4116.8248>

17. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Oct;101(4):317-27. doi: <10.5935/abc.20130181>. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24008652; PMCID: PMC4062368

REFERENCES

1. Ott, E. *Chaos in Dynamical Systems*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2002. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511803260>.

2. Xiong, W., Faes, L., Ivanov P.C. Entropy measures, entropy estimators, and their performance in quantifying complex dynamics: Effects of artifacts, nonstationarity, and long-range correlations. *Phys. Rev. E* 2017, 95, 062114. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.95.062114>

3. De Godoy, M.F. Nonlinear analysis of heart rate variability: A comprehensive review. *J. Cardiol. Ther.* 2016, 3,

528–533. <https://doi.org/10.17554/j.issn.2309-6861.2016.03.101-4>

4. Ivanets, O., Morozova, I. Features of Evaluation of Complex Objects with Stochastic Parameters. 2021 11th International Conference on Advanced Computer Information Technologies, ACIT 2021. *Proceedings*, 2021, pp. 159–162. <https://doi.org/10.1109/ACIT52158.2021.9548480>

5. Hastings H. Fractal geometry in biological systems: An analytical approach edited by Phillip M. Iannacone and Mustafa Khokha. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1997;59(4):791–794. <https://doi.org/10.1007/BF02459483>

6. Voss, A.; Schulz, S.; Schroeder, R.; Baumert, M.; Caminal, P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. A* 2008, 367, 277–296. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0232>

7. Kuzmin V., Ivanets O., Zaliskyi M., Shcherbyna O., Holubnychyi O., Sevriukova O. Methods for Time Series Analysis Using Segmented Regression with Heteroskedasticity. *Proceedings of Integrated Computer Technologies in Mechanical Engineering*, 2023 https://doi.org/10.1007/978-3-031-61415-6_43

8. Deka, B., Deka, D. Nonlinear analysis of heart rate variability signals in meditative state: a review and perspective. *BioMed Eng OnLine* 22, 35 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12938-023-01100-3>

9. Іванець О.Б., Буриченко М.Ю., Архирей М.В., Братко В.Ю. Peculiarities of using nonlinear dynamics methods for biomedical data processing. *Scientific technologies*. 2022. N4(56):P.317-334 ISSN 2075-078, <doi.org/10.18372/2310-5461.56.17131>

10. Nayak, S.K.; Bit, A.; Dey, A.; Mohapatra, B.; Pal, K. A review on the nonlinear dynamical system analysis of electrocardiogram signal. *J. Healthcare Eng*. 2018. <doi.org/10.1155/2018/6920420>

11. Henriques T, Ribeiro M, Teixeira A, Castro L, Antunes L, Costa-Santos C. Nonlinear Methods Most Applied to Heart-Rate Time Series: A Review. *Entropy*. 2020; 22(3):309. <https://doi.org/10.3390/e22030309>

12. Norris P.R. Heart rate multiscale entropy at three hours predicts hospital mortality in 3,154 trauma patients / P.R. Norris, S.M. Anderson, J.M. Jenkins, et al// *Shock*. – 2008. Vol.30, No.1. – P.17-22. DOI: <10.1097/SHK.0b013e318164e4d0>.

13. Mansier, P.; Clairambault, J.; Charlotte, N.; Médigue, C.; Vermeiren, C.; LePape, G.; Carré, F.; Gounaropoulou, A.; Swynghedauw, B. Linear and non-linear analyses of heart rate variability: A minireview. *Cardiovasc. Res.* 1996, 31, 371–379. [https://doi.org/10.1016/0008-6363\(96\)00009-8](https://doi.org/10.1016/0008-6363(96)00009-8)

14. <https://archive.physionet.org/physiobank/database/>

15. Simple MATLAB functions for calculating recurrence plots and recurrence quantification, <https://github.com/pucicu/>.

16. Webber, C. L., Zbilut, J. P. Recurrence quantification analysis of nonlinear dynamical systems. https://www.researchgate.net/publication/228680523_Recurrence_quantification_analysis_of_nonlinear_dynamical_systems. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4116.824>

17. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Oct;101(4):317-27. doi: <10.5935/abc.20130181>. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24008652; PMCID: PMC4062368

UDC 004.942(45)

DIGITAL COMPUTER TECHNOLOGIES FOR ASSESSING DYNAMIC OBJECTS

Maryna Arkhyrei

marina_arkhyrei@ukr.net

Olga Ivanets

olchik2104@ukr.net

Pavlo Svietlov

svietlov@lil.kpi.ua

Olha Sapon

o.sapon-fbmi26@lil.kpi.ua

*Department of Biomedical Engineering
National Technical University of Ukraine
“Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”,
Kyiv, Ukraine*

Abstract – The article addresses the problem of extracting additional diagnostic information from biomedical signals to minimize uncertainty in assessing the functional state of biological systems. The methodology for constructing and analyzing recurrence plots using the Recurrence Quantification Analysis (RQA) method is presented, allowing for the consideration of the inherent chaotic nature of processes within the human body. Through examples of color and black-and-white recurrence plots, visual and analytical differences in the dynamics of the research participants are demonstrated. It was established that excessive determinism and high laminarity of biorhythms are negative indicators, signaling homeostatic inertia and a reduction in the body's adaptive capacity to external destabilizing factors. Conversely, the presence of a chaotic component indicates the effective functioning of biological feedback mechanisms. The primary scientific contribution of this work is the substantiation of recurrence analysis technologies as an effective tool for evaluating the stability and adaptive potential of biological systems in real-time.

Keywords: digital technologies, recurrence plot, heart rate variability, recurrence quantification analysis (RQA), homeostasis, laminarity, adaptive reserves, biomedical signals.

УДК 616.831-073.97:004.8:004.42

DOI: 10.20535/.2026.2(22).361208

ІНТЕРОПЕРАБЕЛЬНА СИСТЕМА АВТОМАТИЧНОГО АНАЛІЗУ ЕЕГ НА ОСНОВІ МАШИННОГО НАВЧАННЯ

Сидоренко Аріанна Олексіївна
sydorenko.arianna@gmail.com

Овчаренко Ганна Романівна
ovcharenko.ganna@iit.kpi.ua

Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського" м. Київ, Україна

Анотація — Електроенцефалографія (ЕЕГ) є одним із основних неінвазивних методів оцінювання функціонального стану головного мозку та виявлення епілептиформної активності. Водночас аналіз електроенцефалографічних записів потребує значних витрат часу, досвіду спеціаліста та роботи з великими обсягами неоднорідних даних. Сучасні підходи на основі машинного навчання та штучного інтелекту дозволяють частково автоматизувати аналіз ЕЕГ сигналів і підвищити ефективність обробки електроенцефалографічних записів. У роботі розглянуто розробку веборієнтованого програмного продукту для автоматизованого аналізу ЕЕГ із використанням нейромережевого модуля для оцінки відхилень у сигналі. Запропонована система підтримує імпорт ЕЕГ файлів у форматах EDF та CSV, попередню обробку та візуалізацію сигналів, збереження історії досліджень і формування аналітичних звітів. Програмний продукт реалізовано з використанням Python, Django, SQLite та бібліотек машинного навчання для обробки і класифікації ЕЕГ сигналів. Особливу увагу приділено формуванню медико-технічних вимог щодо інтероперабельності ЕЕГ даних, структурованого збереження результатів, візуалізації підозрілих ділянок сигналу та підтримки процесів прийняття клінічних рішень. Розроблений підхід дозволяє інтегрувати методи машинного навчання у єдине цифрове середовище аналізу ЕЕГ даних і може використовуватись як допоміжний інструмент попереднього аналізу електроенцефалографічних записів у медичній практиці.

Наукова новизна запропонованого підходу полягає у розробці веборієнтованої системи аналізу ЕЕГ, що поєднує методи машинного навчання, структуроване збереження електроенцефалографічних даних та візуалізацію кандидатних епілептиформних патернів у межах єдиного цифрового середовища. На відміну від традиційних систем аналізу ЕЕГ, розроблений програмний продукт забезпечує автоматичне підсвічування підозрілих ділянок сигналу та підтримує повторний аналіз і порівняння результатів досліджень.

Ключові слова: електроенцефалографія, аналіз ЕЕГ, нейромережевий модуль, інтериктальні епілептиформні розряди, EEG-BIDS

ВСТУП

Електроенцефалографія належить до ключових неінвазивних методів дослідження функціонального стану головного мозку і широко використовується в клінічній практиці, зокрема при підозрі на епілепсію, у процесі динамічного спостереження пацієнтів, а також для диференційної діагностики різних пароксизмальних станів. Разом із тим інтерпретація електроенцефалографічних записів є складною, що зумовлено короткочасністю патологічних проявів, значною морфологічною різноманітністю епілептиформних патернів, впливом артефактів і суттєвою залежністю результатів від досвіду лікаря. Сучасні оглядові дослідження та метааналізи свідчать про те, що автоматизоване

виявлення інтериктальних епілептиформних розрядів є одним із найбільш активним напрямом впровадження штучного інтелекту в клінічній нейрофізіології. Водночас ефективність таких рішень визначається не лише точністю моделей, а й тим, наскільки органічно вони вписуються у повсякденний робочий процес користувача [1–5].

Для практичного впровадження в медичну діяльність недостатньо окремого алгоритму класифікації сигналів. Потрібне комплексне програмне рішення, яке забезпечує повний цикл роботи з електроенцефалографічними записами: прийом і обробку даних, ідентифікацію пацієнта, автоматичний аналіз, представлення результатів у зручному для лікаря вигляді, збереження історії досліджень та можливість їх повторного

перегляду. Дослідження, присвячені вимогам медичних фахівців до data-driven EEG software, підкреслюють, що користувачі очікують не лише автоматизації аналізу, але й прозорості отриманих результатів, інтеграції з цифровими клінічними процесами та реальної підтримки прийняття клінічних рішень [6].

Використання методів машинного навчання для автоматизованого аналізу ЕЕГ сигналів підтверджується результатами сучасних досліджень, у яких продемонстровано ефективність нейромережових моделей та алгоритмів класифікації при виявленні епілептиформної активності [4, 5, 7–10]. Зокрема, у публікаціях 2023–2025 років описано моделі для детекції фокальних інтеріктальних епілептиформних розрядів, двоетапні системи аналізу сигналу, підходи для роботи зі зменшеною кількістю каналів, а також нові датасети з детальною просторовою розміткою епілептиформної активності [2, 5, 7–10].

Водночас при розробленні прикладного програмного рішення принципово важливо розглядати нейромережовий модуль не як автономний інструмент постановки діагнозу, а як засіб попереднього аналізу. Отримані результати доцільно інтерпретувати у вигляді кількісного показника — наприклад, індексу ризику, частки підозрілих сегментів або відсотка відхилень у записі. Такий підхід відповідає концепції систем підтримки прийняття клінічних рішень і зменшує ймовірність некоректного трактування результатів поза клінічним контекстом [3–5, 13].

Отже, нейромережовий модуль може розглядатися як науково обґрунтована основа аналітичної частини програмного продукту. Проте його ефективність у практичному застосуванні безпосередньо залежить від того, наскільки чітко визначено функціональне призначення системи та сформульовано відповідні медико-технічні вимоги.

Однією з ключових технічних складностей, що безпосередньо впливає на

формування вимог до програмного продукту, є відсутність єдиного стандарту форматів електроенцефалографічних даних.

Додатковим викликом залишається відсутність єдиного стандарту представлення електроенцефалографічних даних. У межах специфікації EEG-BIDS зазначається, що в практиці застосовується кілька форматів сирих записів, і універсального формату наразі не існує. У реальній практиці записи можуть надходити у різних форматах, зокрема EDF/EDF+, BrainVision, BDF, EEGLAB, а також у вигляді табличних або внутрішніх представлень конкретних систем. Відмінності між ними стосуються не лише структури файлу, а й супровідних метаданих: назв і кількості каналів, частоти дискретизації, типу референсу, наявності анотацій, параметрів фільтрації та інших характеристик запису [11, 12].

З огляду на це програмний продукт має або підтримувати роботу з кількома форматами вхідних даних, або забезпечувати механізми їх приведення до єдиного внутрішнього формату. Важливо, щоб принаймні один із підтримуваних форматів відповідав клінічним вимогам до багатоканальних сирих електроенцефалографічних записів. При цьому разом із самим сигналом необхідно зберігати повний набір метаданих, оскільки їх відсутність унеможливує коректну повторну інтерпретацію та порівняння результатів у динаміці [11, 12].

Таким чином, питання неуніфікованості форматів не можна розглядати як другорядне. Воно визначає базові принципи побудови архітектури системи, впливає на реалізацію механізмів імпорту, структуру збереження даних, можливості повторного аналізу та рівень інтероперабельності з іншими інформаційними системами. Для медичного програмного забезпечення це є однією з фундаментальних умов проектування.

З огляду на це програмний продукт для аналізу електроенцефалографічних записів має бути спроектований не лише з урахуванням можливостей нейромережового

аналізу, але й із фокусом на коректний імпорт, інтерпретацію, збереження та відтворення даних.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Метою цієї роботи є підвищення можливості впровадження в нейрофізіологічну клінічну практику систем підтримки прийняття рішень. Для цього була проведена розробка веборієнтованої системи аналізу ЕЕГ сигналів із використанням методів машинного навчання та формування медико-технічних вимог до систем підтримки прийняття рішень у медичній практиці. Вона призначена для аналізу електроенцефалографічних записів та автоматизованого виявлення відхилень у сигналі. Система забезпечує можливість завантаження ЕЕГ файлів, виконання аналізу сигналів, оцінювання рівня ризику та формування результатів у зручному для користувача вигляді. Передбачається, що розроблений веб-застосунок може використовуватись як допоміжний інструмент під час роботи з електроенцефалографічними даними у клінічній практиці. Окрему увагу було приділено збереженню результатів аналізу, безпеці роботи з медичними даними та ролі користувача під час інтерпретації результатів [6, 11, 13–17].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі використовувалися методи обробки та аналізу електроенцефалографічних сигналів, а також підходи машинного навчання для автоматизованого виявлення епілептиформної активності.

Для роботи з ЕЕГ даними застосовувалися методи фільтрації, нормалізації та статистичного аналізу сигналів.

Для реалізації програмної частини використовувалися Python, Django, SQLite, а також бібліотеки MNE, NumPy, Pandas і Scikit-learn. Крім цього, враховувалися сучасні підходи до роботи з медичними даними та рекомендації щодо розробки медичних інформаційних систем [1–6, 11–17].

Реалізацію програмного продукту виконано у вигляді вебзастосунку з використанням фреймворку Django та архітектурного підходу Model–View–Template, який забезпечує розмежування рівнів роботи з даними, логіки обробки та відображення [21]. Така структура сприяє зручності супроводу системи та її подальшому масштабуванню, і архітектуру розробленого програмного продукту відображено на рисунку 1.

Система реалізована як вебзастосунок і включає користувацький інтерфейс, серверну частину на базі Django, модуль попередньої обробки електроенцефалографічних даних, нейромеревий модуль аналізу та підсистему збереження результатів. Взаємодія між компонентами відбувається через HTTP-запити, а результати аналізу зберігаються у базі даних і відображаються користувачеві у вигляді візуалізацій.

Для організації зберігання даних застосовано SQLite у поєднанні з Django ORM, що відображено на рисунку 2. У базі даних зберігаються відомості про пацієнтів, параметри досліджень, результати аналізу та супровідні метадані, тоді як самі електроенцефалографічні файли розміщуються окремо у файловій системі. Це дозволяє поєднати структуроване зберігання інформації з можливістю повторного доступу до первинних записів.

Основними об'єктами бази даних є користувач, електроенцефалографічний запис, результат аналізу та області виявлених відхилень. Між об'єктами встановлено зв'язки типу «один-до-багатьох», що забезпечує збереження історії досліджень та деталізованих результатів аналізу для кожного запису.

Така структура дозволила організувати зберігання ЕЕГ даних, результатів обробки та інформації про користувачів у межах єдиної системи. Крім цього, реалізований підхід спрощує подальше масштабування програмного продукту та додавання нових функцій.

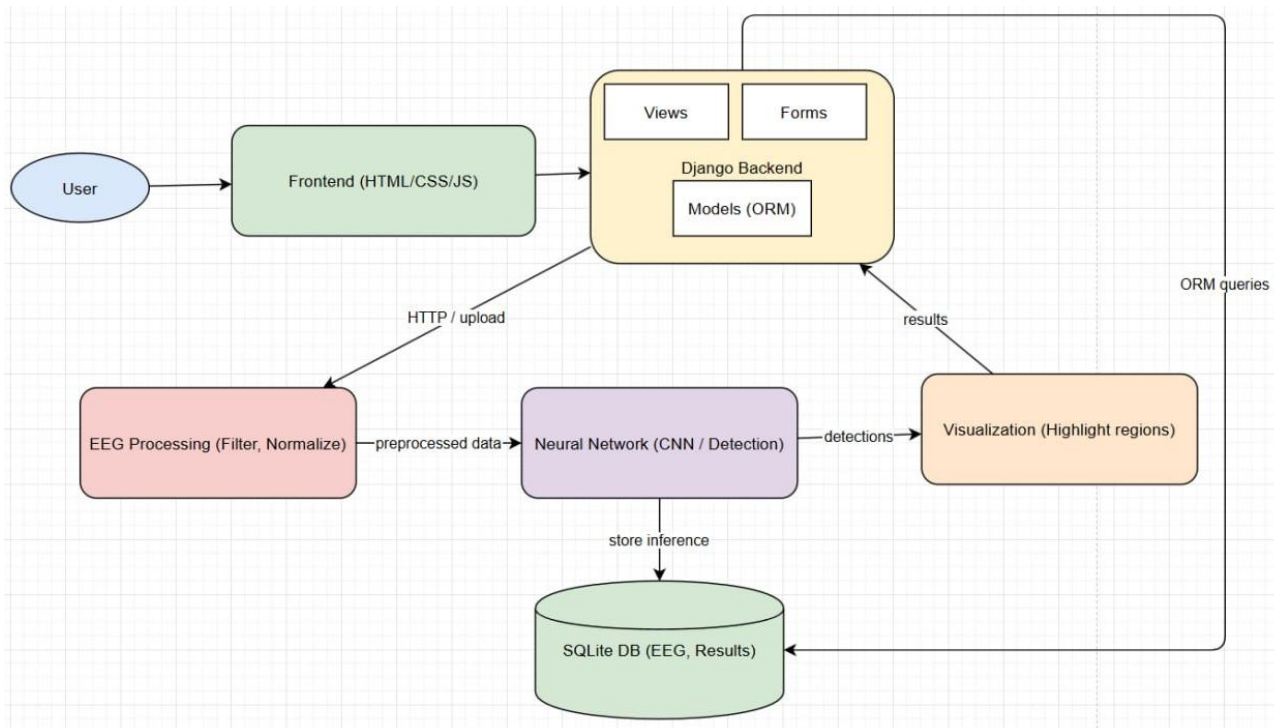


Рисунок 1 – Загальна архітектура програмного продукту для аналізу ЕЕГ.

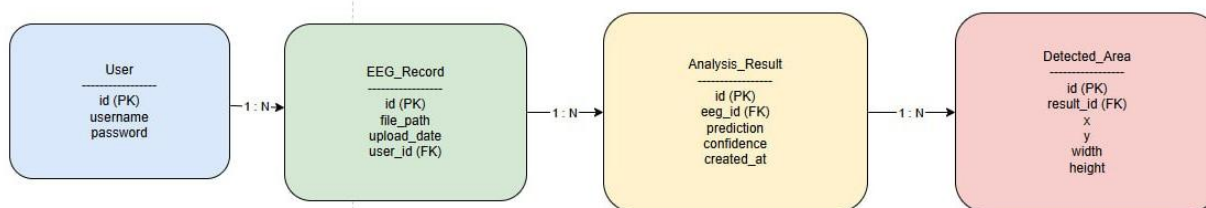


Рисунок 2 – Структура бази даних програмного продукту.

Навчання моделі здійснювалося на комбінованому наборі даних, що включав електроенцефалографічні записи у форматі EDF і підготовлені табличні вибірки, зокрема відкритий датасет Epileptic Seizure Recognition. До складу даних входили як нормальні, так і патологічні сигнали, що дало змогу сформуванню навчальних та тестових підвбірок для задачі бінарної класифікації.

Для навчання та тестування моделі використовувався набір електроенцефалографічних записів, що складався із 250 ЕЕГ-досліджень 48 пацієнтів. Середня тривалість одного запису становила близько 20 хвилин при частоті дискретизації 256 Гц. До набору даних входили як записи з ознаками епілептиформної активності, так і нормальні

ЕЕГ-сигнали, що дозволило забезпечити баланс класів під час навчання моделі.

Перед етапом навчання проводилася попередня обробка даних, яка включала очищення, перетворення у числовий формат, нормалізацію, масштабування, усунення надлишкових ознак та сегментацію сигналів.

Попередня обробка сигналів включала нормалізацію, фільтрацію шумів та сегментацію електроенцефалографічних записів для подальшого аналізу алгоритмами машинного навчання. Такий підхід дозволив зменшити вплив артефактів та підвищити якість класифікації ЕЕГ-сигналів.

Необхідність цих процедур зумовлена різноманітністю форматів електроенцефалографічних даних та наявністю шумів і артефактів у записах.

Для оцінювання ефективності моделі набір даних було поділено на тренувальну та тестову вибірки у співвідношенні 80/20. Додатково застосовувалася методика 5-fold cross-validation, що дозволило підвищити достовірність отриманих результатів та зменшити ризик перенавчання моделі.

У процесі розробки використовувалися бібліотеки Django, pandas, NumPy, scikit-learn, joblib, MNE і PyEDFlib.

Django застосовано для реалізації вебчастини, pandas і NumPy — для обробки даних, scikit-learn — для побудови моделі Random Forest, joblib — для серіалізації моделі, MNE і PyEDFlib — для роботи з електроенцефалографічними сигналами [21–26].

Моделю реалізовано у вигляді класифікатора Random Forest, який працює із сегментами сигналу. Після виконання класифікації результати агрегуються, що дозволяє отримати інтегральну оцінку у вигляді відсотка відхилень у записі. Результати подаються користувачеві у трьох формах: числового показника, текстового висновку та графічної візуалізації, що відповідає принципам побудови систем підтримки клінічних рішень [3–5, 13].

Алгоритм Random Forest являє собою ансамбль дерев рішень, у якому кожне дерево незалежно виконує класифікацію окремого сегмента сигналу. Остаточне рішення формується шляхом агрегування результатів голосування всіх дерев. Використання такого підходу дозволяє зменшити ризик перенавчання моделі та забезпечує стійкість класифікації при роботі з неоднорідними електроенцефалографічними даними [13].

Для класифікації використовувалися статистичні та часові характеристики сегментів ЕЕГ-сигналу, зокрема амплітудні параметри, середні значення, дисперсія та особливості форми сигналу. Це дозволило підвищити ефективність автоматичного виявлення кандидатних епілептиформних патернів.

Інтеграція моделі у вебзастосунок реалізована на серверному рівні: після завантаження файлу дані передаються до

модуля аналізу, обробляються, а отримані результати відображаються в інтерфейсі користувача та зберігаються в базі даних. Таким чином, створений програмний продукт являє собою монолітний вебзастосунок, який поєднує інтерфейс, базу даних і модуль машинного навчання в межах єдиної системи з можливістю подальшого розвитку та розширення функціональності.

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА КЛІНІЧНІ ВИМОГИ ДО ПРОГРАМНОГО ПРОДУКТУ

Формування медико-технічних вимог до програмного продукту здійснювалося на основі аналізу сучасних підходів до автоматизованої обробки електроенцефалографічних даних, особливостей клінічного використання ЕЕГ та вимог до систем підтримки прийняття рішень. Під час визначення вимог враховувалися потреби користувачів, особливості роботи з медичними даними, необхідність забезпечення інтероперабельності та можливість інтеграції алгоритмів машинного навчання у клінічний процес аналізу ЕЕГ.

Потреба у створенні програмного продукту для аналізу електроенцефалографічних записів була зумовлена складністю інтерпретації ЕЕГ сигналів та значними витратами часу під час ручного аналізу даних. Особливо це актуально при роботі з великими обсягами записів або тривалими дослідженнями, де існує ризик пропуску епілептиформної активності [1–4].

Функція класифікації використовувалася для віднесення сегментів електроенцефалографічного сигналу до одного з двох класів залежно від наявності або відсутності кандидатної епілептиформної активності. Результатом роботи класифікатора є ймовірнісна оцінка наявності патологічних змін та подальше формування текстового висновку для користувача.

У зв'язку з цим до програмного продукту були сформовані вимоги щодо автоматизації

аналізу сигналів, зручності роботи з даними та можливості використання системи як допоміжного інструмента підтримки прийняття рішень у клінічній практиці [5, 7, 11].

Однією з основних вимог стала підтримка роботи з електроенцефалографічними файлами у форматах EDF та CSV, а також можливість їх подальшої обробки та візуалізації. Крім цього, система повинна забезпечувати автоматичний аналіз сигналів із використанням методів машинного навчання та формування результатів у зручному та наочному вигляді [4, 7, 8].

Для реалізації цих вимог у системі було передбачено модуль аналізу EEG сигналів, вебінтерфейс для роботи користувача, систему збереження результатів та

формування PDF-звітів. Також враховувалися вимоги до структури бази даних, стабільності роботи та можливості подальшого розширення функціоналу [11, 14, 15].

До важливих вимог програмного продукту також належали забезпечення коректного імпорту EEG даних, можливість подальшого масштабування системи та збереження результатів аналізу для кожного дослідження. Особливу увагу було приділено зручності інтерфейсу та спрощенню взаємодії користувача із системою [12–17].

Підсумовані медико-технічні вимоги до програмного продукту наведено в таблиці 1. Вони структуровані за основними категоріями та відображають як функціональні, так і технічні аспекти системи.

Медико-технічні вимоги до програмного продукту

Категорія вимог	Конкретна вимога	Обґрунтування / призначення
Функціональне призначення	Попередній аналіз EEG із визначенням відсотка відхилень	Підтримка клінічного рішення без автоматичної діагностики
Користувач	Медичний працівник або дослідник	Забезпечення професійного використання та інтерпретації
Логіка використання	Авторизація → вибір пацієнта → завантаження EEG → аналіз → перегляд результату → збереження	Відповідність реальному клінічному процесу
Вхідні дані	Підтримка EDF/EDF+; можливість інших форматів	Забезпечення інтероперабельності та сумісності
Метадані	Збереження параметрів запису (канали, частота, референс тощо)	Коректна повторна інтерпретація
Аналітичний модуль	Сегментація сигналу + класифікація + агрегація результатів	Врахування фрагментарності EEG
Результат аналізу	Відсоток відхилень + текст + візуалізація	Зменшення ефекту «чорної скриньки»
Візуалізація	Інтерактивний перегляд сигналу з виділенням ділянок	Підвищення довіри користувача
Збереження	Історія досліджень пацієнта	Аналіз у динаміці
Звітність	Формування PDF-звіту	Документування результатів
Безпека	Врахування IEC 62304, IEC 82304-1, MDR	Відповідність медичним стандартам
Роль системи	Допоміжний інструмент, не діагностичний	Допоміжний інструмент, не діагностичний

Вимоги до користувача та логіки використання орієнтовані на медичного працівника або дослідника та передбачають інтеграцію програмного продукту в типовий клінічний сценарій. Зокрема, система має забезпечувати авторизацію користувача, роботу з карткою пацієнта, завантаження електроенцефалографічного запису, запуск або автоматичний виклик аналізу, перегляд результатів у різних формах, їх збереження та можливість порівняння у динаміці. Такий підхід забезпечує аналіз даних у клінічному контексті, а не ізольовано [6].

Вимоги до вхідних даних включають підтримку щонайменше формату EDF/EDF+, який є одним із рекомендованих для електроенцефалографічних записів. Додатково допускається використання інших форматів, зокрема табличних представлень для підготовлених даних. Обов'язковою умовою є збереження метаданих, необхідних для коректної інтерпретації та повторного аналізу записів [11, 12, 18].

Вимоги до нейромережевого аналітичного модуля визначають необхідність роботи як із повним записом, так і з його сегментами [1–5, 7–10]. Модуль має виявляти ділянки з ознаками відхилень, формувати інтегральну відсоткову оцінку та надавати результати у формі, придатній для подальшого відображення в інтерфейсі. Важливою характеристикою є стійкість до варіацій сигналу та відсутність потреби ручного виділення ознак з боку користувача.

АРХІТЕКТУРА ПРОГРАМНОГО ПРОДУКТУ

Нейромережевий модуль, реалізований у складі програмного продукту, орієнтований на роботу з електроенцефалографічними записами у форматі EDF, що дає змогу безпосередньо використовувати дані, отримані з реальних медичних систем. Після завантаження файл проходить етап зчитування та перетворення у внутрішнє числове представлення, придатне для подальшого аналізу. Обробка здійснюється не для всього запису одночасно, а на рівні окремих сегментів сигналу, що відповідає

природі електроенцефалографічного сигналу, де патологічні прояви мають локальний і непостійний характер. Для більш детального представлення логіки функціонування аналітичного модуля доцільно розглянути послідовність обробки електроенцефалографічного сигналу.

На рисунку 3 представлено послідовність обробки електроенцефалографічного запису в системі. Після завантаження файл проходить етап валідації. У разі некоректного формату користувач отримує повідомлення про помилку та можливість повторного завантаження. Для коректних даних виконується попередня обробка, яка включає фільтрацію та нормалізацію сигналу. Далі дані передаються до нейромережевого модуля, який здійснює класифікацію сегментів сигналу. Отримані результати зберігаються в базі даних і відображаються користувачеві у вигляді візуалізації з виділенням підозрілих ділянок.

Навчена модель виконує класифікацію таких сегментів, визначаючи наявність ознак відхилень. Отримані результати узагальнюються, і на їх основі формується інтегральний показник — відсоткова оцінка відхилень у межах усього запису. Це дозволяє уникнути жорсткого поділу на «норма/патологія» та забезпечує більш гнучке і придатне для клінічної інтерпретації представлення результату.

Окрім числового показника, система передбачає візуалізацію сигналу, можливість інтерактивного перегляду і формування звіту. У результаті користувач отримує не лише підсумкову оцінку, а й доступ до вихідних даних, що дозволяє самостійно оцінити їх і зменшує залежність від «чорної скриньки». З точки зору медико-технічних вимог реалізований вебзастосунок у цілому відповідає базовим критеріям для подібних систем. Зокрема, підтримується клінічно релевантний формат даних, а результати подаються у зрозумілій формі — у вигляді числової оцінки, текстового висновку та графічного представлення.

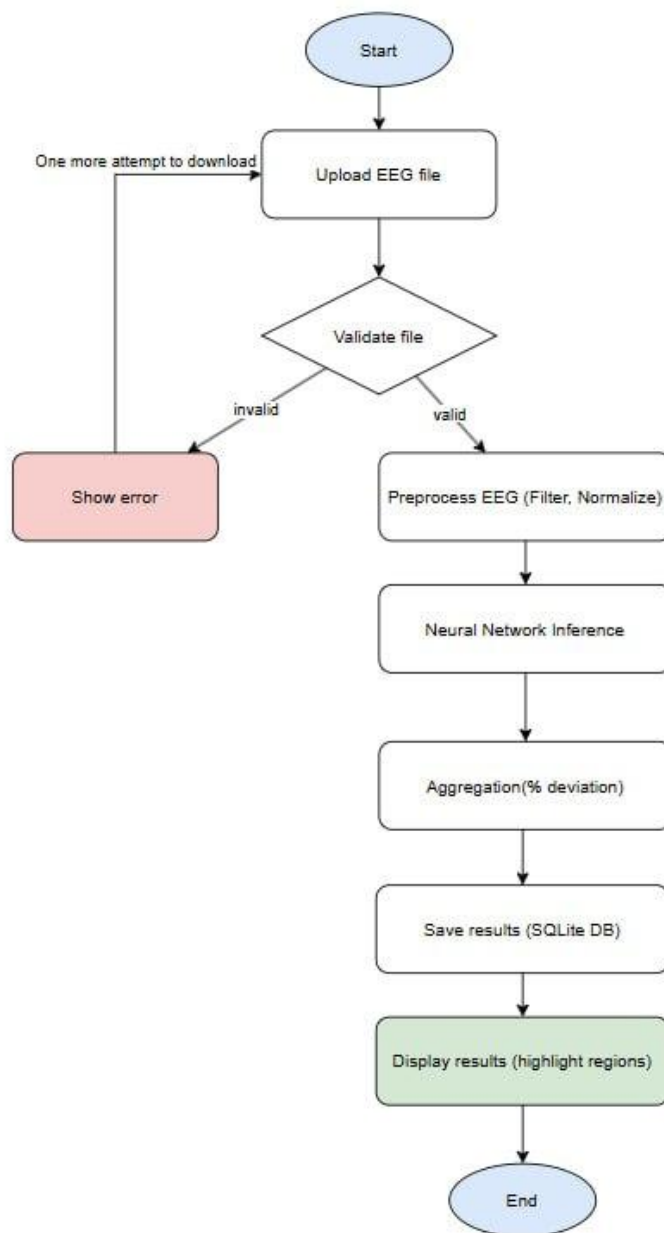


Рисунок 3 – Схема обробки електроенцефалографічного сигналу в програмному продукті.

У системі також реалізовано збереження історії досліджень, що дозволяє аналізувати дані у динаміці та повертатися до попередніх результатів. Логіка використання відповідає типовому сценарію: користувач працює з пацієнтом, завантажує запис, отримує результат і може його зберегти або переглянути пізніше. Це свідчить про придатність системи до використання у реальному робочому процесі. Водночас програмний продукт не виконує функцію

автоматичної діагностики. Отриманий результат слід розглядати як допоміжну оцінку, що відображає ймовірність наявності відхилень у сигналі. Остаточне клінічне рішення залишається за спеціалістом, що відповідає сучасним підходам до систем підтримки прийняття рішень [3–5, 13].

Для оцінювання якості роботи моделі використовувалися метрики accuracy, precision, recall та F1-score, що дозволяють комплексно оцінити ефективність

класифікації електроенцефалографічних сигналів.

Отримані результати класифікації наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Результати оцінювання ефективності моделі

Метрика	Значення
Accuracy	89.4%
Precision	87.1%
Recall	85.6%
F1-score	86.3%

Основною метрикою оцінювання ефективності класифікації було обрано accuracy, що визначається за формулою:

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

TP — кількість правильно класифікованих позитивних результатів,

TN — кількість правильно класифікованих негативних результатів,

FP — хибнопозитивних результатів, FN — хибнонегативних результатів.

Медико-технічні вимоги до програмного продукту не обмежуються лише його функціональним призначенням, а охоплюють також особливості подання результатів, їх збереження та аспекти безпеки і регуляторного позиціонування. Важливою складовою є спосіб подання результатів аналізу. Результат повинен формуватися у багатоформатному вигляді, що включає числовий показник, текстовий висновок та графічне представлення електроенцефалографічного сигналу з позначенням підозрілих ділянок. Додатково доцільно забезпечити інтерактивну візуалізацію для детального перегляду, а також можливість формування документованого звіту, зокрема у форматі PDF. Такий підхід підвищує прозорість роботи аналітичного модуля, зменшує ефект «чорної скриньки» [4–6, 13] та сприяє кращому сприйняттю результатів користувачем у клінічному контексті.

Окрему увагу слід приділити вимогам до збереження результатів і можливості їх повторного перегляду. Програмний продукт має забезпечувати ведення історії

досліджень у межах картки пацієнта із збереженням як первинних електроенцефалографічних записів, так і результатів їх аналізу разом із супровідними даними. Це дозволяє здійснювати динамічне спостереження, порівнювати результати різних досліджень та підвищує обґрунтованість клінічного аналізу [6].

Не менш важливим є врахування вимог до безпеки та регуляторного позиціонування програмного продукту. Оскільки система працює з медично значущими даними та формує результати, що можуть впливати на процес прийняття клінічних рішень, її розроблення має здійснюватися з урахуванням міжнародних стандартів. Зокрема, стандарт ІЕС 62304 визначає вимоги до життєвого циклу медичного програмного забезпечення, ІЕС 82304-1 — загальні вимоги до безпеки health software products, а рекомендації MDCG 2019-11 Rev.1 регламентують підходи до класифікації програмного забезпечення відповідно до MDR/IVDR. Це передбачає необхідність чіткого визначення функціонального призначення системи, ролі користувача, управління ризиками та належного документування результатів [13–17].

ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРАМНОГО ПРОДУКТУ

Практичний сценарій використання програмного продукту передбачає роботу користувача через вебінтерфейс системи

Після авторизації користувач отримує доступ до свого цифрового середовища та може обирати існуючого пацієнта або створювати нову картку. Далі вносяться анкетні дані та електроенцефалографічний запис.

Після завантаження система визначає формат файлу, виконує імпорт даних до внутрішнього представлення та передає їх до аналітичного модуля. У результаті формується відсоткова оцінка відхилень, текстовий висновок та графічна візуалізація сигналу (рис. 4, 5).

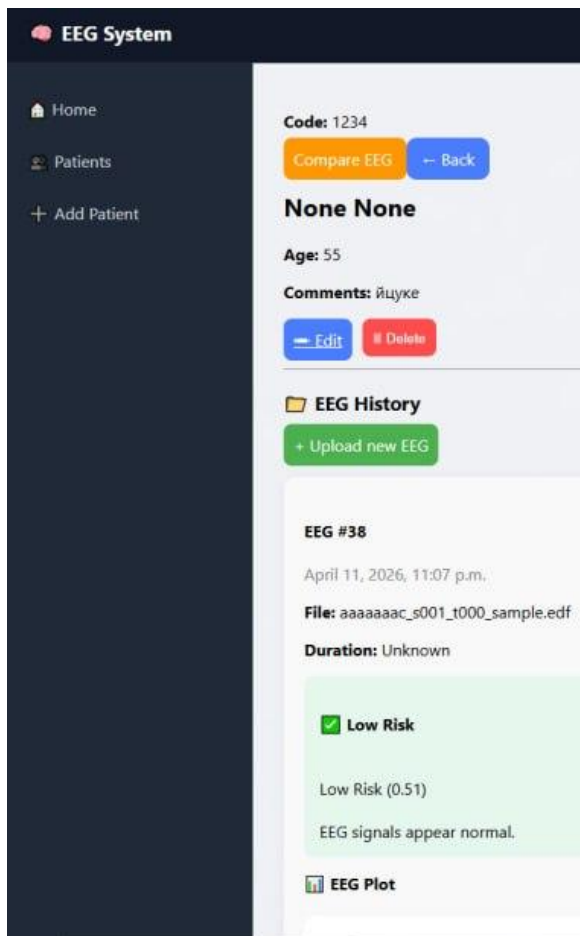


Рисунок 4 – Перегляд історії електроенцефалографічних досліджень пацієнта

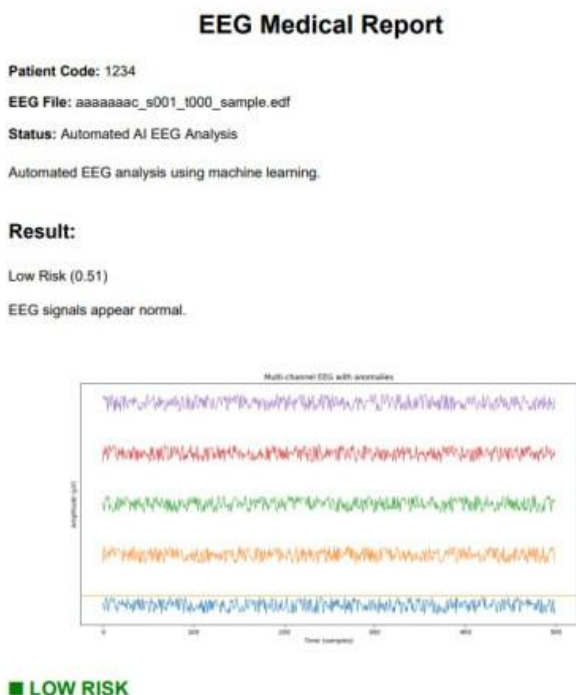


Рисунок 5 – Автоматично сформований звіт результатів аналізу EEG

Усі результати автоматично зберігаються у картці пацієнта та можуть бути повторно переглянуті, порівняні з іншими дослідженнями або використані для формування звіту.

ОБГОВОРЕННЯ

У межах реалізованого підходу вебінтерфейс розглядався не як окремий сайт, а як засіб взаємодії користувача з аналітичним модулем та системою збереження даних. Такий підхід дозволив об'єднати засоби аналізу електроенцефалографічних записів, систему збереження результатів та інтерфейс користувача у межах єдиного програмного продукту.

Для оцінювання функціональних можливостей розробленого програмного продукту було проведено порівняння із типовими системами аналізу електроенцефалографічних даних.

Таблиця 3

Порівняння функціональних можливостей систем

Система	AI-аналіз	Веб-інтерфейс	Візуалізація	Архів досліджень
Типові EEG системи	+	-	-	+
Розроблений продукт	+	+	+	+

Порівняння показує, що розроблений програмний продукт забезпечує ширші можливості інтеграції алгоритмів машинного навчання, візуалізації результатів та підтримки повторного аналізу електроенцефалографічних досліджень порівняно із типовими системами аналізу EEG.

Отримані результати демонструють перспективність використання веборієнтованих систем із інтегрованими алгоритмами машинного навчання для підтримки клінічного аналізу електроенцефалографічних даних. Запропонований підхід дозволяє автоматизувати окремі етапи аналізу EEG, спростити інтерпретацію результатів та підвищити ефективність роботи спеціаліста

під час обробки електроенцефалографічних записів.

ВИСНОВКИ

Запропонований підхід, реалізований за допомогою нашого програмного продукту, дозволяє інтегрувати аналітичний модуль у єдине цифрове середовище роботи з електроенцефалографічними даними та забезпечує підтримку типового клінічного сценарію використання системи. Це забезпечує можливість використання системи як допоміжного інструмента попереднього аналізу електроенцефалографічних записів без функції автономної постановки діагнозу, що відповідає сучасним вимогам до систем підтримки прийняття клінічних рішень.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості використання розробленого програмного продукту для попереднього аналізу ЕЕГ-записів, зменшення часу ручної обробки даних та покращення організації роботи з електроенцефалографічною інформацією у межах цифрових медичних систем. Запропонований підхід також створює основу для подальшого розвитку інтелектуальних систем аналізу біомедичних сигналів.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ORCID ID та внесок авторів.

0009-0007-7885-198X (А, В, С) Аріанна СИДОРЕНКО

0000-0002-4800-2895 (D, E) Ганна ОВЧАРЕНКО

А – концепція роботи та дизайн; В – аналіз інформації; С – написання статті; D – критичний огляд; E – остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. NATO. Test Methodologies for Personal Protective Equipment Against Anti-Personnel Mine Blast : RTO-TR-HFM-089. – Neuilly-sur-Seine : Research and Technology Organisation, 2004. – 214 p.
2. Manseau J., Keown M. Development of an Assessment Methodology for Lower Leg Injuries Resulting from Anti-Vehicular Blast Landmines // *Solid Mechanics and its*

Applications. – 2005. – Vol. 124. – P. 299–310. DOI: 10.1007/1-4020-3796-1_4.

3. Шапаренко П. П. Антропометрія. – Київ : Здоров'я, 2000. – 232 с.

4. Singh B., Basri M. A. Lower Limb Response to Anti-personnel Landmine Blast Explosions: Injury Assessment and Mitigation Strategies // *Human Factors and Mechanical Engineering for Defense and Safety.* – 2022. – Vol. 6. – Article 14. DOI: 10.1007/s41314-022-00053-0.

5. Vikram A., Panday P., Chawla A., Mukherjee S. Computational Assessment of Leg Response to Extreme Loadings Using a Detailed Finite Element Model // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering.* – 2023. – Vol. 39, No. 12. – Article e3768. DOI: 10.1002/cnm.3768.

6. Henderson K., Bailey A., Christopher J., Brozoski F., Salzar R. Biomechanical Response of the Lower Leg Bones to Dynamic Loading from Blast Surrogates // *Journal of Biomechanics.* – 2013. – Vol. 46, No. 11. – P. 1900–1906. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.05.022.

7. Yoganandan N., Chirvi S., Pintar F. A., Uppal H., Schlick M., Banerjee A., Voo L., Merkle A., Kleinberger M. Foot-Ankle Complex Injury Risk Curves Using Calcaneus Bone Mineral Density Data // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* – 2017. – Vol. 72. – P. 246–251. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.04.028.

8. Rebelo E. A., Grigoriadis G., Carpanen D., Bull A. M. J., Masouros S. Stature and Mitigation Systems Affect the Risk of Leg Injury in Vehicles Attacked Under the Body by Explosive Devices // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* – 2023. – Vol. 11. – Article 918013. DOI: 10.3389/fbioe.2023.918013.

9. Thibodeau A., Dumond P., Kim J., Lemaire E. D. Surrogate Lower Limb Design for Ankle-Foot Orthosis Mechanical Evaluation // *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering.* – 2022. – Vol. 9. – P. 1–20. DOI: 10.1177/20556683221139613.

10. Netter F. H. Atlas of Human Anatomy. – 7th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2019. – 624 p.

11. Gray H. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. – 42nd ed. – Amsterdam : Elsevier, 2020. – 1606 p.

12. Rebelo E. A., Grigoriadis G., Carpanen D., Bull A. M. J., Masouros S. An Experimentally Validated Finite Element Model of the Lower Limb to Investigate the Efficacy of Blast Mitigation Systems // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* – 2021. – Vol. 9. – Article 665656. DOI: 10.3389/fbioe.2021.665656.

13. Тимофіїв С. В. Прикладна фізика горіння та вибуху : конспект лекцій. – Суми : Сумський державний університет, 2021. – 141 с.

14. Cronin D. S., Williams K., Salisbury C., Bourget D. Physical Surrogate Leg to Evaluate Blast Mine Injury // *Journal of Orthopaedic Trauma.* – 2003. – Vol. 17, No. 8 Suppl. – P. S48–S54.

REFERENCES

- [1] NATO, Test Methodologies for Personal Protective Equipment Against Anti-Personnel Mine Blast, RTO-TR-HFM-089. Neuilly-sur-Seine, France: Research and Technology Organisation, 2004.

- [2] J. Manseau and M. Keown, "Development of an assessment methodology for lower leg injuries resulting from anti-vehicular blast landmines," in *Solid Mechanics and its Applications*, vol. 124, 2005, pp. 299–310. DOI: 10.1007/1-4020-3796-1_4.
- [3] P. P. Shaparenko, *Anthropometry*. Kyiv, Ukraine: Zdorovia, 2000 (in Ukrainian).
- [4] B. Singh and M. A. Basri, "Lower limb response to anti-personnel landmine blast explosions: Injury assessment and mitigation strategies," *Human Factors and Mechanical Engineering for Defense and Safety*, vol. 6, article 14, 2022. DOI: 10.1007/s41314-022-00053-0.
- [5] A. Vikram, P. Panday, A. Chawla, and S. Mukherjee, "Computational assessment of leg response to extreme loadings using a detailed finite element model," *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. 39, no. 12, article e3768, 2023. DOI: 10.1002/cnm.3768.
- [6] K. Henderson, A. Bailey, J. Christopher, F. Brozoski, and R. Salzar, "Biomechanical response of the lower leg bones to dynamic loading from blast surrogates," *Journal of Biomechanics*, vol. 46, no. 11, pp. 1900–1906, 2013. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.05.022.
- [7] N. Yoganandan, S. Chirvi, F. A. Pintar, H. Uppal, M. Schlick, A. Banerjee, L. Voo, A. Merkle, and M. Kleinberger, "Foot-ankle complex injury risk curves using calcaneus bone mineral density data," *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 72, pp. 246–251, 2017. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.04.028.
- [8] E. A. Rebelo, G. Grigoriadis, D. Carpanen, A. M. J. Bull, and S. Masouros, "Stature and mitigation systems affect the risk of leg injury in vehicles attacked under the body by explosive devices," *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 11, article 918013, 2023. DOI: 10.3389/fbioe.2023.918013.
- [9] A. Thibodeau, P. Dumond, J. Kim, and E. D. Lemaire, "Surrogate lower limb design for ankle-foot orthosis mechanical evaluation," *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering*, vol. 9, pp. 1–20, 2022. DOI: 10.1177/20556683221139613.
- [10] F. H. Netter, *Atlas of Human Anatomy*, 7th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier, 2019.
- [11] H. Gray, *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 42nd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2020.
- [12] E. A. Rebelo, G. Grigoriadis, D. Carpanen, A. M. J. Bull, and S. Masouros, "An experimentally validated finite element model of the lower limb to investigate the efficacy of blast mitigation systems," *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 9, article 665656, 2021. DOI: 10.3389/fbioe.2021.665656.
- [13] S. V. Tymofiiiv, *Applied Physics of Combustion and Explosion: Lecture Notes*. Sumy, Ukraine: Sumy State University, 2021 (in Ukrainian).
- [14] D. S. Cronin, K. Williams, C. Salisbury, and D. Bourget, "Physical surrogate leg to evaluate blast mine injury," *Journal of Orthopaedic Trauma*, vol. 17, no. 8 Suppl., pp. S48–S54, 2003

UDC 616.831-073.97:004.8:004.42

INTEROPERABLE SYSTEM FOR AUTOMATIC EEG ANALYSIS BASED ON MACHINE LEARNING

Arianna Sydorenko

sydorenko.arianna@gmail.com

Ganna Ovcharenko

ovcharenko.ganna@lil.kpi.ua

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

Abstract — Electroencephalography (EEG) is one of the main non-invasive methods for assessing the functional state of the brain and detecting epileptiform abnormalities. At the same time, analysis of EEG recordings requires significant time, specialist experience, and processing of large volumes of heterogeneous data. Modern approaches based on machine learning and artificial intelligence make it possible to partially automate EEG signal analysis and improve the efficiency of electroencephalographic data processing. This paper considers the development of a web-oriented software product for automated EEG analysis using a neural-network module for estimating abnormalities in EEG signals. The proposed system supports importing EEG files in EDF and CSV formats, preprocessing and visualization of signals, storage of examination history, and generation of analytical reports. The software product was implemented using Python, Django, SQLite, and machine learning libraries for EEG signal processing and classification. Particular attention was paid to the formulation of medical and technical requirements related to EEG data interoperability, structured storage of results, visualization of suspicious signal regions, and support of clinical decision-making processes. The developed approach allows integration of machine learning methods into a unified digital environment for EEG analysis and may be used as an auxiliary tool for preliminary assessment of electroencephalographic recordings in clinical practice.

The scientific novelty of the proposed approach lies in the development of a web-oriented EEG analysis system that combines machine learning methods, structured storage of electroencephalographic data, and visualization of candidate epileptiform patterns within a unified digital environment. Unlike conventional EEG analysis systems, the proposed software product provides automatic highlighting of suspicious EEG regions and supports repeated analysis and comparison of examination results.

Keywords: electroencephalography, EEG analysis, neural network module, interictal epileptiform discharges, EEG-BIDS.

УДК 004.942:612.822.3:616.853

DOI: 10.20535/2026.2(22).361519

БАГАТООСЦИЛЯТОРНЕ ГІБРИДНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЕЕГ-СИГНАЛІВ: ВПЛИВ ТОПОЛОГІЇ МЕРЕЖІ ТА РОЗМІРНОСТІ МОДЕЛІ НА СПЕКТРАЛЬНІ, МОРФОЛОГІЧНІ ТА СИНХРОНІЗАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Підвальний Ілля Вікторович¹

podvalniy111@gmail.com

Судаков Олександр Олександрович²

saa@univ.kiev.ua

¹кафедра медичної радіофізики

факультет радіофізики, електроніки та комп'ютерних систем

"Київський національний університет імені Тараса Шевченка "

м. Київ, Україна

²Технічний центр Національної академії наук України

м. Київ, Україна

Анотація - У роботі кількісно оцінено, як кількість осциляторів і топологія зв'язків впливають на відтворення експериментальних ЕЕГ-сигналів цурів у ділянках без епілептиформної активності та в епілептиформних ділянках. Синтетичні ЕЕГ-подібні сигнали формували багатоосциляторною моделлю з Епілептор-подібною локальною динамікою. Розглянуто $N = 1, 10, 50, 100, 500, 1000$ і 5000 осциляторів; для мережевих режимів використано all-to-all та ring-топології. Експериментальні й синтетичні сигнали порівнювали за однаковими спектральними, морфологічними, синхронізаційними та ознаковими метриками. Найбільшу широкосмугову PSD-подібність отримано для $N = 1$: 0,848 для ділянок без епілептиформної активності та 0,838 для епілептиформних ділянок. Морфологічна подібність у цьому режимі становила 0,537 і 0,782 відповідно. Для δ -діапазону краці значення дала ring-топологія: 0,441 при $N = 5000$ та 0,348 при $N = 500$. Максимальне γ /HF-узгодження становило 0,900 для епілептиформної активності в режимі all-to-all, $N = 100$. Локальний порядок у ring-топології зростає із N і досягає 1,000 при $N = 1000$ - 5000 . Узгодженість знаку провідних ознак не перевищувала 0,042, а рангова кореляція була від -0,951 до -0,811. Отже, модель добре відтворює окремі спектральні, морфологічні та синхронізаційні властивості ЕЕГ, але потребує подальшого калібрування для відтворення повного напряму міжкласових відмінностей.

Ключові слова: ЕЕГ, епілепсія, епілептиформна активність, багатоосциляторна модель, Епілептор, топологія мережі, синхронізація, спектральна густина потужності, морфологічна подібність.

I. ВСТУП

Епілепсія є поширеним захворюванням нервової системи, при якому патологічна активність нейронних мереж відображається у біоелектричних сигналах мозку. За даними ВООЗ, на епілепсію хворіють близько 50 млн людей у світі [1]. Частина пацієнтів має фармакорезистентний перебіг: згідно з визначенням ІЛАЕ, такий стан встановлюють за відсутності стійкої свободи від нападів після двох адекватно підібраних і переносимих схем лікування [2]. Тому аналіз ЕЕГ залишається важливим для виявлення епілептиформної активності, контролю стану та розробки алгоритмів

автоматизованої обробки сигналів.

Методи машинного і глибокого навчання показують високі результати у задачах детекції та прогнозування епілептичних подій [3, 4]. Водночас їхня ефективність залежить від набору даних, попередньої обробки, довжини вікна, балансу класів і схеми розбиття вибірки [3, 4]. Крім того, висока точність класифікатора не завжди пояснює, які саме властивості ЕЕГ відрізняють нормальну та епілептиформну активність. Це ускладнює фізіологічну інтерпретацію результатів і перенесення алгоритмів між різними експериментальними або клінічними

умовами.

Для аналізу властивостей ЕЕГ доцільно використовувати математичне моделювання. Моделі сімейства Epileptor описують перехід між нормальним та іктальним режимами, відтворюють spike-and-wave патерни і дають змогу керувати змінювати параметри збудливості та часові масштаби процесу [5-7].

Однак один осцилятор не враховує мережеву взаємодію, топологію зв'язків і колективну синхронізацію [6-9]. Тому в цій роботі використано багатоосциляторну модель, у якій кожний вузол має Epileptor-подібну динаміку, а взаємодія між вузлами задається all-to-all або ring-топологією [5-9].

У роботі експериментальні ЕЕГ-сигнали щурів порівнюються із синтетичними ЕЕГ-подібними сигналами за кількісними показниками: кореляцією спектральної густини потужності, узгодженням в окремих частотних діапазонах, морфологічними метриками, синхронізаційними характеристиками та узгодженістю провідних ознак.

Приклади часових фрагментів і спектральних профілів використано для ілюстрації отриманих кількісних результатів. Такий підхід дає змогу встановити, які характеристики ЕЕГ відтворюються локальною динамікою одного осцилятора, а які залежать від розмірності мережі та топології зв'язків.

II. МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження було кількісно оцінити здатність гібридної багатоосциляторної моделі відтворювати спектральні, морфологічні та синхронізаційні характеристики експериментальних ЕЕГ-сигналів щурів у нормальному та епілептиформному режимах активності, а також визначити вплив розмірності мережі та топології зв'язків на ці характеристики.

Одне із практичних завдань роботи полягає у визначенні того, які групи характеристик сигналу можуть бути використані як перспективні ознаки для

подальших алгоритмів класифікації епілептиформної активності. Якщо певна конфігурація моделі стабільно відтворює окрему групу експериментальних характеристик, такі характеристики можуть бути розглянуті як інформативні для подальшого аналізу ЕЕГ.

III. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обчислювальний експеримент включав попередню обробку та сегментацію експериментальних ЕЕГ-записів, формування синтетичних сегментів за тими самими правилами, обчислення однакового набору ознак і порівняння обох наборів за спектральними, морфологічними та синхронізаційними метриками.

У роботі використано експериментальні одноканальні ЕЕГ-записи щурів та синтетичні ЕЕГ-подібні сигнали, отримані за допомогою багатоосциляторної моделі. Методика була побудована так, щоб кожний етап можна було перевірити кількісно: від підготовки експериментальних записів до розрахунку ознак, формування синтетичних сигналів і зіставлення обох наборів даних за однаковими метриками.

Вихідні експериментальні дані були отримані у моделі скроневої епілепсії щурів, індукованої літій-пілокарпіном [10]. Опис протоколу реєстрації, підготовки тварин, розміщення електрода та експертного маркування епілептиформних ділянок наведено в попередній роботі авторів [10].

Набір даних складався з 13 CSV-файлів, кожний з яких відповідав одному запису окремої тварини. У кожному файлі містилися часова шкала, значення сигналу та бінарна мітка стану. Мітка 0 відповідала ділянкам без епілептиформної активності, а мітка 1 - епілептиформним ділянкам. Для подальшої обробки сигнал розглядався як дискретний часовий ряд з міткою стану:

$$D = \{(t_i, u_i, y_i)\}_{i=1}^M, \quad y_i \in \{0,1\}.$$

де t_i - момент часу, u_i - значення ЕЕГ-сигналу, y_i - мітка стану, M - кількість

відліків у записі.

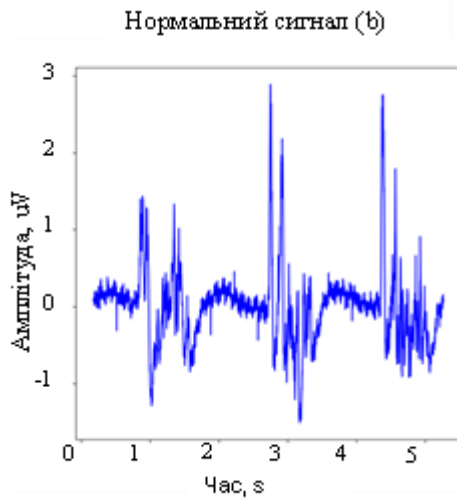


Рисунок 1. Приклад експериментального EEG-фрагмента без епілептиформної активності.

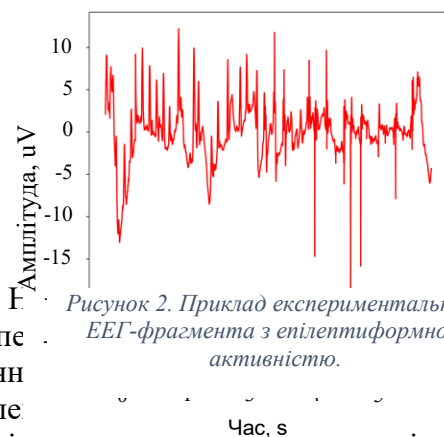


Рисунок 2. Приклад експериментального EEG-фрагмента з епілептиформною активністю.

$$F_s = \frac{1}{\text{median}(t_{i+1} - t_i)}$$

Частоту дискретизації для обчислювального аналізу задавали як $F_s = 418$ Гц. Контроль часової шкали показував близькі значення частоти за медіанним кроком між сусідніми відліками; ресемплінг записів не застосовувався.

Попередня обробка була спрямована на зменшення внеску мережевої наводки, повільного дрейфу базової лінії та окремих різких артефактних стрибків без зміни основної часової форми сигналу. Для цього використовували notch-фільтрацію на 50 Гц з урахуванням гармонік до 120 Гц, смугову фільтрацію 0,5-120 Гц, адаптивне усунення повільного тренду, робастну z-нормалізацію

та обмеження поодиноких надмірних відхилень.

Робастна нормалізація виконувалася через медіану та MAD-оцінку масштабу, що зменшує вплив поодиноких високих амплітуд на подальші ознаки:

$$z_i = \frac{u_i - \text{median}(u)}{1.4826 \text{ median}(|u_i - \text{median}(u)|) + \varepsilon}$$

Після попередньої обробки записи розбивалися на вікна фіксованої тривалості. Для кожного вікна формували окремий сегмент, який надалі використовувався для обчислення ознак і порівняння із синтетичними сигналами.

$$L = \text{round}(F_s T_w),$$

$$H = \text{round}(L(1 - \rho)),$$

$$x_k = \{u[kH], \dots, u[kH + L - 1]\}.$$

де L - довжина вікна у відліках, H - крок між сусідніми вікнами, $T_w = 2$ с - тривалість сегмента, $\rho = 0,75$ - частка перекриття, x_k - k -й сегмент сигналу. Мітку сегмента задавали за переважною міткою відліків усередині відповідного вікна.

Однаковий набір ознак обчислювали для експериментальних і синтетичних сегментів. Це було необхідно для зіставлення експериментальних і синтетичних сигналів за кількісними характеристиками, які можуть бути використані у подальших алгоритмах класифікації.

Спектральну густину потужності обчислювали методом Welch [11]. На її основі визначали широкосмугову подібність у діапазоні 0,5-40 Гц, а також окремі частотні компоненти у δ -, θ -, α -, β -, γ - та високочастотному діапазонах [11].

$$P_x(f) = \frac{1}{K} \sum_{m=1}^K |\text{FFT}(w_m(n)x_k(n))|^2.$$

$$BP_b = \int_{f_1}^{f_2} P_x(f) df,$$

$$\text{RelBP}_b = \frac{BP_b}{\int_{0.5}^{120} P_x(f) df}.$$

Для опису часової форми сигналу додатково обчислювали статистичні, амплітудні та морфологічні характеристики:

середнє, стандартне відхилення, RMS, median absolute deviation, peak-to-peak, percentiles of absolute amplitude, crest factor, line length, середню абсолютну похідну, Teager-статистики та показники локальних піків за робастним порогом $z = 4$.

$$\begin{aligned} \text{Activity} &= \text{var}(x), \\ \text{Mobility} &= \sqrt{\frac{\text{var}(\Delta x)}{\text{var}(x)}}, \\ \text{Complexity} &= \frac{\text{Mobility}(\Delta x)}{\text{Mobility}(x)}. \end{aligned}$$

Параметри Гйорта використовувалися як компактний опис енергії, середньої частотності та складності сегмента [12]. Також обчислювали ознаки дискретного вейвлет-перетворення Daubechies-5 [13, 14]: середнє значення, стандартне відхилення та енергію коефіцієнтів апроксимації й деталізації. Групи ознак і конкретні величини, які обчислювалися, наведено в табл. 1.

Таблиця 1.

Ознаки, використані для порівняння експериментальних і синтетичних сигналів

Група ознак	Конкретні величини, що обчислювалися
Статистичні та амплітудні	mean, std, RMS, MAD, peak-to-peak, p95_abs, p99_abs, crest factor
Морфологічні	line length, slope_mean_abs, slope_p95_abs, spike_rate_z4, spike width ms z4, max abs z
Спектральні	PSD, відносна потужність у δ , θ , α , β , γ , HF, spectral edge 95, spectral entropy, spectral slope
Hjorth	activity, mobility, complexity
DWT	mean, std та energy для коефіцієнтів db5
Нелінійні / енергетичні	Teager mean, Teager std, autocorr_peak 80 400ms

Синтетичні сигнали формували за допомогою мережі осциляторів з Epileptor-подібною феноменологічною динамікою [5-7]. Один осцилятор використовувався як базовий контрольний режим, а мережеві варіанти дозволяли перевірити вплив кількості осциляторів і топології зв'язків.

Для i -го вузла використовувалася система змінних швидкої підсистеми $x_{1,i}$, $y_{1,i}$

повільної змінної z_i та другої підсистеми $x_{2,i}$, $y_{2,i}$, що узагальнено може бути записана у вигляді:

$$\begin{aligned} \dot{x}_{1,i} &= y_{1,i} - f_1(x_{1,i}) - z_i + I_1 \\ &\quad + G_{add,i} + G_{diff,i} + \eta_i(t), \\ \dot{y}_{1,i} &= y_0 - 5x_{1,i}^2 - y_{1,i}, \\ \dot{z}_i &= \frac{1}{\tau_0} (4(x_{1,i} - x_{0,i}) - z_i), \\ \dot{x}_{2,i} &= -y_{2,i} + x_{2,i} - x_{2,i}^3 + I_2 \\ &\quad + 0.002g(x_{1,i}) - c(z_i - 3.5), \\ \dot{y}_{2,i} &= \frac{1}{\tau_2} [-\eta_i(t) + f_2(x_{2,i})]. \end{aligned}$$

Тут f_1 , f_2 і g_1 задають нелінійні перетворення швидкої та проміжної підсистем, $x_{0,i}$ визначає збудливість вузла, а $\eta_i(t)$ описує стохастичний вплив. На відміну від одиночного осцилятора, мережева модель включала три додаткові класи механізмів: (i) дифузійний та адитивний зв'язок між вузлами, (ii) гетерогенність параметрів і фонові активності, (iii) топологічно чутливу модель зчитування. Мережеві взаємодії задавалися двома комплементарними членами [6-9]:

$$\begin{aligned} G_{add,i} &= k_{add} \sum_j A_{ij} S[x_{1,j}(t - \tau_{i,j})], \\ G_{diff,i} &= k_{diff} \sum_j L_{ij} x_{1,j}(t - \tau_{i,j}). \end{aligned}$$

де A — матриця суміжності, L — лапласіан мережі, $\tau_{i,j}$ — затримки взаємодії, а S — нелінійне перетворення пресинаптичної активності. Перший член $G_{add,i}$ є функціональним аналогом синаптичного струму в моделях із провіднісним типом зв'язку: він описує внесок активності сусідніх вузлів у локальне збудження поточного осцилятора. Саме цей механізм потрібний для моделювання рекрутингу мережі, підсилення пароксизмальної активності та появи швидких компонентів spike-and-wave патернів. Другий член $G_{diff,i}$ є аналогом дифузійної або електротонічної взаємодії, коли для динаміки вузла важлива не лише абсолютна активність сусідів, а й градієнт

між локальним станом і станом оточення. Такий член природно пов'язаний з поширенням хвилі збудження, просторовим згладжуванням, формуванням повільних деформацій baseline та топологічно залежних фазових співвідношень.

Схему використаних топологій наведено на рис. 3. All-to-all відповідає глобальній зв'язності, за якої кожний осцилятор взаємодіє з усіма іншими, тоді як ring-топология задає локальну взаємодію з фіксованою кількістю сусідів [9]. У першому випадку кожний осцилятор був зв'язаний з усіма іншими; у другому - взаємодія обмежувалася локальним кільцем із фіксованою кількістю сусідів $k = 6$. Кількість осциляторів змінювали за рядом $N = 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000$. Кінцевий синтетичний ЕЕГ формувалася не простим усередненням вузлів, а топологічно чутливою моделлю зчитування:

$$s(t) = \sum_i w_i [a_x x_{1,i} + a_z z_i + a_s G_{add,i} + a_d G_{diff,i} + a_b b_i(t)] + \varepsilon(t).$$

де w_i — просторові ваги віртуального електрода, $b_i(t)$ — локальний фоновий компонент, а $\varepsilon(t)$ — спостережуваний шум.

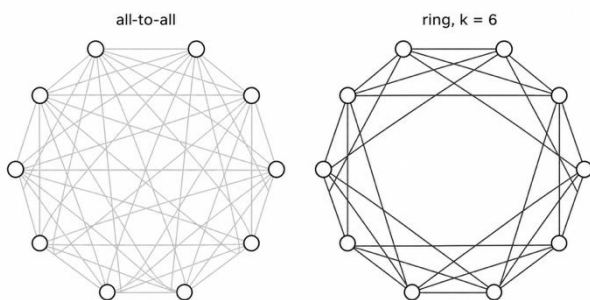


Рисунок 3. Топології зв'язності, використані у числовому експерименті. Для all-to-all кожний осцилятор має зв'язки з усіма іншими, для ring зв'язки обмежені локальними сусідами на кільці

Спостережуваний синтетичний ЕЕГ-сигнал формували не як просте середнє станів осциляторів, а як зважену суму локальної активності, повільної змінної, внеску мережевого зв'язку, фонового компонента та спостережуваного шуму:

$$s(t) = \sum_i L_i [a_x x_i(t) + a_z z_i(t) + a_c C_i(t)] + b(t) + \varepsilon(t).$$

де L_i - просторова вага і-го осцилятора відносно умовного електрода, $x_i(t)$ і $z_i(t)$ - швидка та повільна змінні моделі, $C_i(t)$ - внесок мережевої взаємодії, $b(t)$ - фоновий осциляторний компонент, $\varepsilon(t)$ - шум спостереження. Такий спосіб зчитування потрібний для того, щоб топология мережі впливала на кінцевий синтетичний сигнал.

Порівняння експериментальних і синтетичних сигналів виконували за кількома групами метрик. Спершу оцінювали спектральну подібність через кореляцію PSD у заданому частотному діапазоні. Ця метрика показує, наскільки подібною є форма спектра, незалежно від абсолютного масштабу амплітуди.

$$r_{PSD} = \text{corr}(P_{exp}(f), P_{syn}(f)), \quad f \in [f_1, f_2].$$

Додатково обчислювали розбіжність відносної потужності в окремих діапазонах, морфологічну подібність, а також узгодженість ознак між експериментальними та синтетичними сигналами. Для мережевих режимів окремо оцінювали синхронізацію між осциляторами [15-17].

$$R(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \exp(i\varphi_j(t)) \right|$$

$$PLV = \left| \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \exp(i(\varphi_a(t) - \varphi_b(t))) \right|$$

У формулах $\varphi_j(t)$ - миттєва фаза j-го осцилятора після перетворення Гільберта, $R(t)$ - глобальний параметр порядку Курамото [17], PLV - фазова узгодженість між двома осциляторами або парами вузлів [15-16]. Для ring-топологии додатково розраховували локальний параметр порядку за сусідніми вузлами, оскільки саме він відображає локальну синхронізацію вздовж кільця.

Для узагальнення використаних

показників у табл. 2 наведено основні метрики порівняння експериментальних і синтетичних сигналів. Таблиця показує, яку властивість сигналу оцінює кожна метрика та в якій частині аналізу вона використовується.

Таблиця 2.

Метрики, використані для порівняння експериментальних і синтетичних EEG-сигналів.

Метрика	Що порівнює	Де використовується у статті
PSD-кореляція 0,5–40 Гц	форма ширококутвого спектра	основне порівняння експериментальних і синтетичних сигналів
PSD-кореляція δ та γ /HF	повільну та швидку частотну структуру	аналіз впливу N і topology
Морфологічна подібність	часову форму фрагментів	оцінка подібності нормальної та епілептиформної активності
Параметр порядку Курамото $R(t)$	глобальну фазову узгодженість осциляторів	аналіз синхронізації мережі
Локальний порядок	локальну фазову узгодженість сусідніх осциляторів	порівняння all-to-all і ring
PLV / wPLI	попарну фазову узгодженість	контроль колективної динаміки
Узгодженість знаку та рангу ознак аналіз впливу N і топології	напрямі ранжування міжкласових відмінностей ознак	перевірка перспективності ознак для подальшої класифікації

Усі метрики обчислювали окремо для нормальної та епілептиформної активності. Для режиму $N = 1$ синхронізаційні показники мають контрольний характер: один осцилятор формально має повну фазову узгодженість із самим собою, тому ці значення не використовувалися як доказ кращої мережевої організації. Для $N > 1$ синхронізаційні метрики характеризують модельну взаємодію між осциляторами в межах заданої топології.

IV. РЕЗУЛЬТАТИ

Найбільшу ширококутвову PSD-подібність у діапазоні 0,5–40 Гц отримано для одноосциляторного режиму: 0,848 для ділянок без епілептиформної активності та 0,838 для епілептиформних ділянок. У цьому ж режимі морфологічна подібність становила відповідно 0,537 та 0,782. Отже, $N = 1$ був найкращою конфігурацією для відтворення загальної спектральної форми сигналу та часової морфології епілептиформних фрагментів.

На рис. 4а, в наведено часові фрагменти для ділянки без епілептиформної активності та епілептиформної ділянки, а на рис. 4б, г — відповідні PSD-профілі. Ліворуч показано часові фрагменти для ділянки без епілептиформної активності та епілептиформної ділянки, праворуч — відповідні PSD-профілі. Рисунок ілюструє, що одноосциляторний режим відтворює загальну форму спектра, хоча не повністю повторює часову морфологію експериментального сигналу.

На рис. 5а–г узагальнено спектральні та морфологічні метрики для різних значень N , топологій і типів активності. Кожна точка відповідає окремій конфігурації числового експерименту, тому рисунок показує неперервну залежність, а порівняння дискретних режимів моделі.

Перехід до мережевих режимів змінював не всі метрики однаково. Для ширококутвової PSD більшість мережевих конфігурацій мала нижчі значення, ніж $N = 1$. Натомість у δ -діапазоні кореляція переходила з від'ємних значень до додатних. Найбільше δ -узгодження для ділянок без епілептиформної активності отримано у ring-топології при $N = 5000$ (0,441), а для епілептиформних ділянок — у ring-топології при $N = 500$ (0,348).

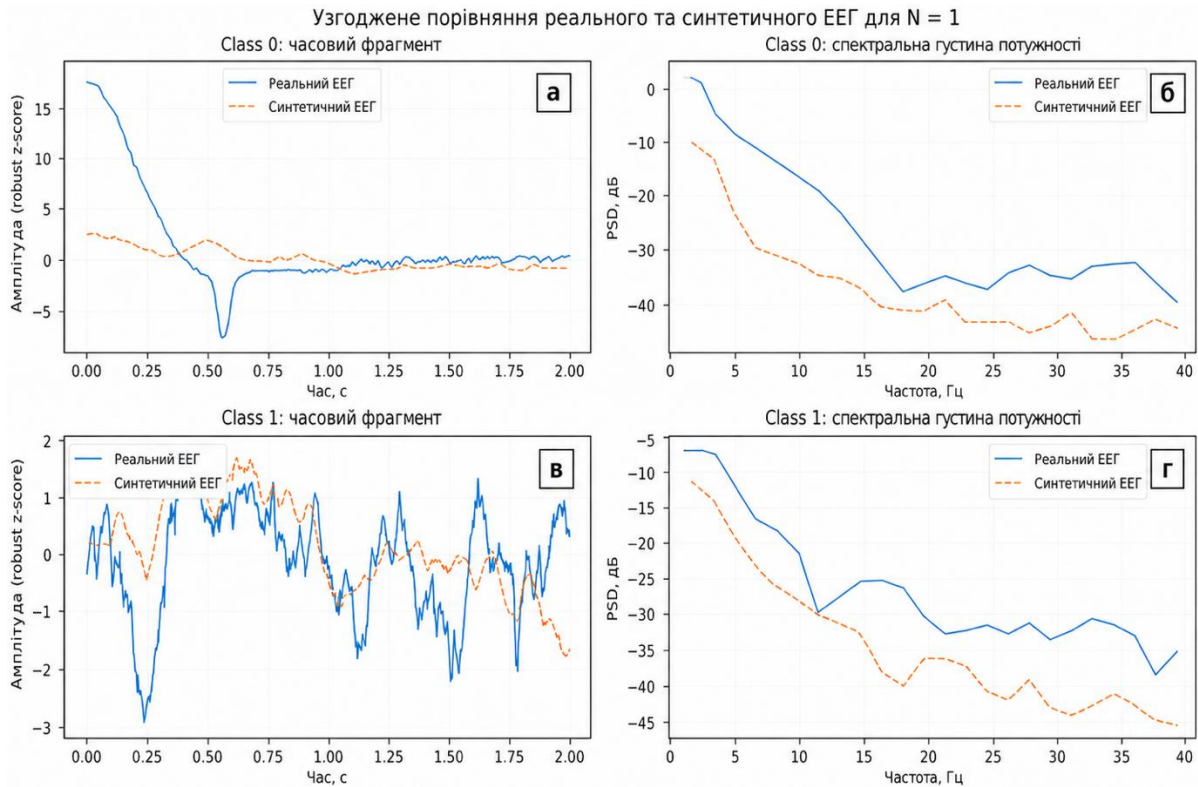


Рисунок 4. Узгоджене порівняння експериментальних і синтетичних EEG-фрагментів для базового режиму $N = 1$: а — часовий фрагмент без епілептиформної активності; б — відповідний PSD-профіль; в — часовий фрагмент з епілептиформною активністю; г — відповідний PSD-профіль. Сигнали подано після нормалізації, а PSD використано для порівняння спектральної форми між експериментальним і синтетичним EEG.

Залежність ключових спектральних і морфологічних метрик від топології та розмірності мережі

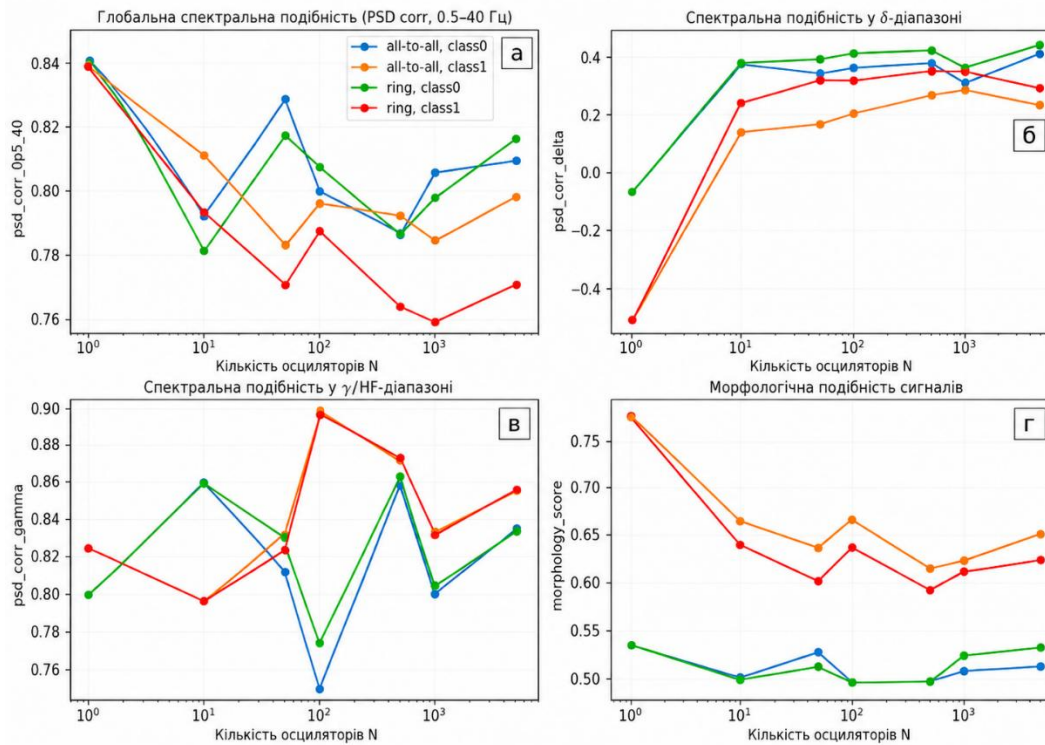


Рисунок 5. Залежність спектральних і морфологічних метрик від кількості осциляторів та топології мережі: а — PSD-кореляція у діапазоні 0,5–40 Гц; б — PSD-кореляція у δ -діапазоні; в — PSD-кореляція у γ /HF-діапазоні; г — морфологічна подібність. Кожна точка відповідає окремому числовому експерименту для заданого N , топології та типу активності.

У γ /HF-діапазоні максимальні значення відповідали мережевим режимам. Для епілептиформної активності найбільше γ /HF-узгодження становило 0,900 у режимі all-to-all, $N = 100$. Для ділянок без епілептиформної активності максимум становив 0,864 у режимі ring, $N = 500$.

У табл. 3 наведено значення метрик для

базового режиму $N = 1$ та окремих мережових конфігурацій, важливих для порівняння основних режимів моделі. Таблиця показує, що $N = 1$ має найвищу широкосмугову PSD-подібність, тоді як мережеві режими краще відтворюють окремі частотні компоненти, зокрема δ - та γ /HF-діапазони.

Таблиця 3.

Значення метрик для базового та окремих мережових режимів моделі.

Режим	Активність	PSD 0,5–40	PSD δ	PSD γ /HF	Морфологія	Глоб. порядок	Лок. порядок	Метастаб.
N=1	нормальна	0.848	-0.065	0.800	0.537	1.000	1.000	0.000
N=1	епілептиформна	0.838	-0.503	0.825	0.782	1.000	1.000	0.000
all-to-all N=100	епілептиформна	0.796	0.202	0.900	0.669	0.043	0.184	0.022
ring N=500	нормальна	0.786	0.417	0.864	0.501	0.054	0.509	0.030
ring N=500	епілептиформна	0.764	0.348	0.875	0.597	0.041	0.502	0.021
ring N=5000	нормальна	0.816	0.441	0.834	0.536	0.055	1.000	0.031
ring N=5000	епілептиформна	0.771	0.285	0.856	0.629	0.040	1.000	0.020

У табл. 4 окремо подано конфігурації, у яких досягнуто максимальних значень для кожної основної метрики. Максимум широкосмугової PSD і морфології відповідає

$N = 1$, максимум δ -компоненти — ring-топології, а максимум γ /HF-компоненти залежить від типу активності.

Таблиця 4.

Конфігурації, у яких отримано найбільші значення окремих метрик.

Активність	Метрика	Топологія	N	Максимальне значення
нормальна	PSD 0,5–40 Гц	all-to-all	1	0.848
нормальна	PSD δ	ring	5000	0.441
нормальна	PSD γ /HF	ring	500	0.864
нормальна	Морфологія	all-to-all	1	0.537
нормальна	Локальний порядок	ring	5000	1.000
нормальна	Метастабільність	ring	10	0.065
епілептиформна	PSD 0,5–40 Гц	all-to-all	1	0.838
епілептиформна	PSD δ	ring	500	0.348
епілептиформна	PSD γ /HF	all-to-all	100	0.900
епілептиформна	Морфологія	all-to-all	1	0.782
епілептиформна	Локальний порядок	ring	5000	1.000
епілептиформна	Метастабільність	ring	10	0.063

Синхронізаційні метрики показали різну поведінку глобальної та локальної фазової узгодженості. Для $N = 1$ глобальний і локальний порядок формально дорівнювали 1, що є контрольним наслідком одноосциляторного режиму. Для $N > 1$

глобальний порядок зменшувався до інтервалу приблизно 0,04–0,13. Найбільшу метаостабільність отримано при $N = 10$: 0,065 для ділянок без епілептиформної активності та 0,063 для епілептиформних ділянок

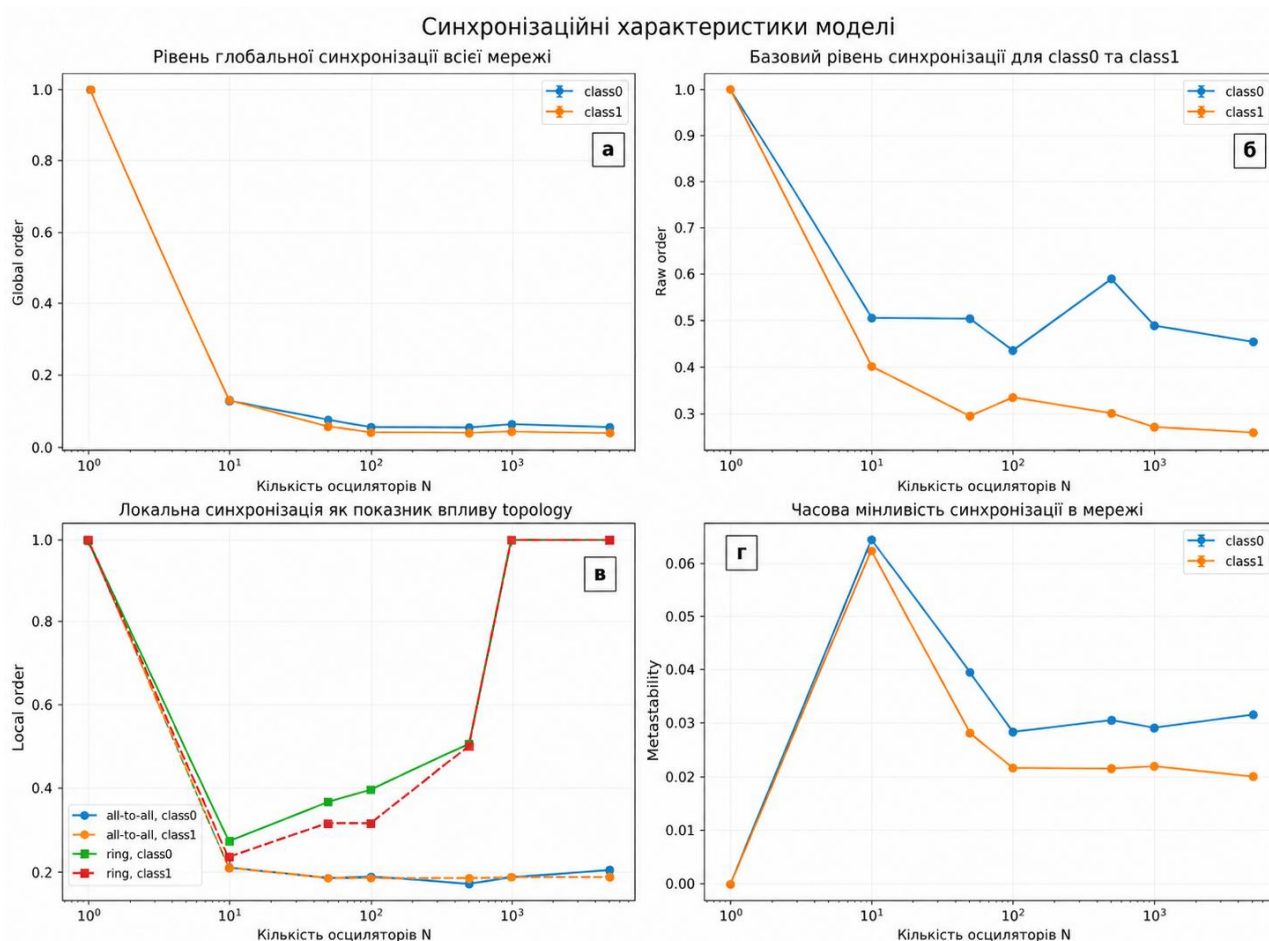


Рисунок 6. Синхронізаційні показники для різних N , топологій та типів активності: а — глобальний параметр порядку Курамото; б — локальний порядок; в — метастабільність. Значення для $N = 1$ відображають одноосциляторний контрольний режим.

На рис. 6а–в наведено синхронізаційні показники для всіх досліджених N і топологій. Рисунок демонструє, що all-to-all та ring мають близькі значення глобального порядку, але суттєво відрізняються за локальним порядком: у all-to-all мережах після $N = 10$ він залишався приблизно в межах 0,17–0,21, тоді як у ring-топології зростав зі збільшенням N і досягав 1,000 при $N = 1000–5000$.

Окремо перевірено, чи відтворює модель напрям і ранжування провідних ознак, які розділяють ділянки без епілептиформної активності та епілептиформні ділянки в

експериментальних даних. Узгодженість знаку провідних ознак не перевищувала 0,042, а рангова кореляція перебувала у від’ємному діапазоні від -0,951 до -0,811.

Рис. 7а показує узгодженість знаку ефекту провідних ознак, а рис. 7б — рангову кореляцію між експериментальними та синтетичними сигналами. Це означає, що поточна модель краще відтворює окремі спектральні, морфологічні та синхронізаційні характеристики, ніж повний напрям міжкласових відмінностей у просторі ознак.

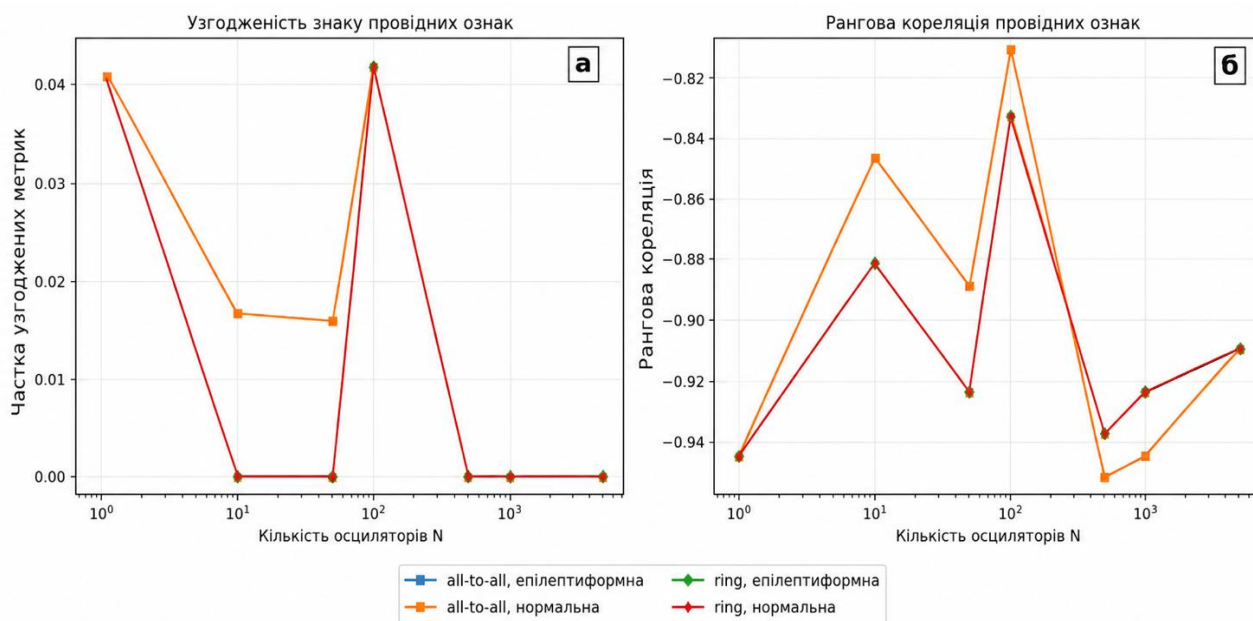


Рисунок 7. Узгодженість провідних ознак між експериментальними та синтетичними сигналами: а — узгодженість знаку ефекту провідних ознак; б — рангова кореляція провідних ознак.

V. ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати показують, що кількість осциляторів і топологія зв'язків впливають на модельний сигнал вибірково. Одноосциляторний режим краще відтворював широкосмугову PSD-подібність і морфологію, тоді як мережеві режими сильніше змінювали окремі частотні компоненти та синхронізаційні показники. Тому збільшення N не можна трактувати як монотонне покращення моделі для всіх характеристик ЕЕГ.

Перевага N = 1 для PSD 0,5–40 Гц і морфологічної подібності свідчить, що локальна Epileptor-подібна динаміка достатньо добре відтворює базову форму спектра й окремі часові патерни експериментального сигналу. Для коротких фрагментів це очікувано: додавання просторового зчитування, фонові активності та мережевої взаємодії може згладжувати різкі фронти й амплітудні екстремуми, які впливають на морфологічну метрику.

Водночас мережеві режими були важливими для δ - та γ /HF-компонент. Додатні значення PSD δ у ring-топології вказують, що локальна взаємодія між сусідніми осциляторами краще підтримує

повільну компоненту сигналу. Максимальне γ /HF-узгодження для епілептиформних ділянок у режимі all-to-all, N = 100 показує, що швидка текстура може формуватися не лише локальною динамікою, а й мережевою взаємодією середньої розмірності.

Синхронізаційні результати уточнюють роль топології. Низький глобальний порядок при N > 1 означає, що мережа не переходила у стан повної глобальної синхронізації. Натомість ring-топологія формувала високий локальний порядок, який зростав із N. Це показує, що локальна топологія створює узгоджені сусідні області, але саме по собі високе значення локального порядку не гарантує кращого відтворення PSD або морфології.

У табл. 5 зведено загальні діапазони основних метрик у проведених числових експериментах. Вона показує межі отриманих значень для PSD 0,5–40 Гц, δ - і γ /HF-узгодження, морфологічної подібності та узгодженості провідних ознак. Така форма подання потрібна для короткого порівняння масштабу ефектів: спектральні й морфологічні метрики мали помітні діапазони зміни, тоді як узгодженість провідних ознак залишалася низькою.

Таблиця 5.

Загальні діапазони основних метрик у проведених числових експериментах.

Показник	Діапазон значень у досліджених конфігураціях	Найбільше значення
Узгодженість знаку провідних ознак	0,000 - 0,042	0,042
Рангова кореляція провідних ознак	-0,951 - -0,811	-0,811
PSD 0,5-40 Гц	0,760 - 0,848	0,848
PSD δ	-0,503 - 0,441	0,441
PSD γ /HF	0,749 - 0,900	0,900
Морфологічна подібність	0,500 - 0,782	0,782

Узгодженість провідних ознак залишалася обмеженою: частка збігу знаку ефекту не перевищувала 0,042, а рангова кореляція перебувала у від'ємному діапазоні. Це показує, що синтетичні сигнали не відтворюють повний напрям міжкласових відмінностей експериментального ЕЕГ. Тому поточну модель доцільно використовувати для аналізу окремих груп характеристик, а не як пряму заміну експериментальних даних для навчання класифікатора.

У попередній класифікаційній роботі авторів було показано інформативність параметрів Гйорта та DWT-ознак для розділення іктальних і неіктальних фрагментів [10]. У цій роботі додатково встановлено, які групи характеристик відтворюються різними конфігураціями моделі: широкосмугова PSD і морфологія більше пов'язані з локальною динамікою осцилятора, δ -компонента та локальний порядок — з ring-топологією, а γ /HF-текстура — з окремими мережевими режимами.

Обмеженням роботи є спрощена модель зчитування та використання двох ідеалізованих топологій. Експериментальний ЕЕГ формується суперпозицією багатьох джерел, тоді як у моделі використано редуковане просторове зважування вузлів. Тому результати слід розглядати як оцінку внеску розмірності та топології, а не як повне відтворення експериментального ЕЕГ. Подальше

вдосконалення має бути спрямоване на калібрування параметрів за інформативними ознаками та узгодження напрямів міжкласових відмінностей.

VI. ВИСНОВКИ

У роботі виконано кількісне порівняння експериментальних ЕЕГ-сигналів щурів із синтетичними ЕЕГ-подібними сигналами, сформованими багатоосциляторною моделлю з Epileptor-подібною локальною динамікою. Перевірено $N = 1, 10, 50, 100, 500, 1000$ і 5000 осциляторів, а для мережових режимів — all-to-all та ring-топології.

Найбільшу широкосмугову PSD-подібність отримано для $N = 1$: 0,848 для ділянок без епілептиформної активності та 0,838 для епілептиформних ділянок. У цьому ж режимі морфологічна подібність становила 0,537 та 0,782. Отже, локальна Epileptor-подібна динаміка найкраще відтворювала загальну спектральну форму та часову морфологію епілептиформних фрагментів.

Мережеві режими не дали універсального покращення, але були важливими для окремих характеристик. У δ -діапазоні кращі значення отримано в ring-топології: 0,441 при $N = 5000$ для ділянок без епілептиформної активності та 0,348 при $N = 500$ для епілептиформних ділянок. Максимальне γ /HF-узгодження становило 0,900 для епілептиформної активності в режимі all-to-all, $N = 100$. Локальний порядок

у ring-топології зростав із N і досягав 1,000 при $N = 1000-5000$.

Узгодженість провідних ознак залишалася низькою: частка збігу знаку не перевищувала 0,042, а рангова кореляція становила від -0,951 до -0,811. Це свідчить, що модель у поточній конфігурації відтворює окремі спектральні, морфологічні та синхронізаційні властивості, але потребує подальшого калібрування для відтворення напряму міжкласових відмінностей.

Таким чином, вибір конфігурації моделі має залежати від цільової характеристики сигналу: $N = 1$ доцільний для широкосмугової PSD-подібності та морфології, ring-топологія — для δ -компоненти й локальної синхронізації, а окремі мережеві режими середньої розмірності — для γ /HF-текстури. Подальша робота має бути спрямована на калібрування моделі за експериментальними ознаками та перевірку її застосовності в задачах класифікації епілептиформної активності.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Робота не містить персональних даних пацієнтів.

ORCID ID та внесок авторів.

[0000-0001-5812-9817](https://orcid.org/0000-0001-5812-9817) (A,B,C,D) Illia Pidvalnyi

[0000-0002-6588-1801](https://orcid.org/0000-0002-6588-1801) (A,E,F) Oleksandr Sudakov

B- Концепція роботи та дизайн, B- аналіз даних, C- Відповідальність за статистичний аналіз, D- Написання статті, E- Критичний огляд, F- Остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. World Health Organization. Epilepsy. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/epilepsy>
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
3. Zhang X, Zhang X, Huang Q, Chen F. A review of epilepsy detection and prediction methods based on EEG signal

processing and deep learning. *Frontiers in Neuroscience*.

2024;18:1468967. doi: 10.3389/fnins.2024.1468967

4. Shoeibi A, Khodatars M, Ghassemi N, Jafari M, Moridian P, Alizadehsani R, et al. Epileptic seizures detection using deep learning techniques: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(11):5780. doi: 10.3390/ijerph18115780

5. Jirsa VK, Stacey WC, Quilichini PP, Ivanov AI, Bernard C. On the nature of seizure dynamics. *Brain*. 2014;137(8):2210–2230. doi: 10.1093/brain/awu133

6. Proix T, Bartolomei F, Chauvel P, Bernard C, Jirsa VK. Permittivity coupling across brain regions determines seizure recruitment in partial epilepsy. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(45):15009–15021. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1570-14.2014

7. Jirsa VK, Proix T, Perdakis D, Woodman MM, Wang H, Gonzalez-Martinez J, et al. The Virtual Epileptic Patient: individualized whole-brain models of epilepsy spread. *NeuroImage*. 2017;145:377–388. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.049

8. Wang Y, Goodfellow M, Taylor PN, Baier G. Dynamic mechanisms of neocortical focal seizure onset. *PLoS Computational Biology*. 2014;10(8):e1003787. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003787

9. Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *The Neuroscientist*. 2012;18(4):360–372. doi: 10.1177/1073858411422754

10. Pidvalnyi I, Kostenko A, Sudakov O, Isaev D, Maximyuk O, Krishtal O, Iegorova O, Kabin I, Dyka Z, Ortmann S, Langendörfer P. Classification of Epileptic Seizures by Simple Machine Learning Techniques: Application to Animals' Electroencephalography Signals. *IEEE Access*. 2025;13:8951–8962. doi: 10.1109/ACCESS.2025.3527866

11. Welch PD. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*. 1967;15(2):70–73. doi: 10.1109/TAU.1967.1161901

12. Hjorth B. EEG analysis based on time domain properties. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1970;29(3):306–310. doi: 10.1016/0013-4694(70)90143-4

13. Mallat SG. A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1989;11(7):674–693. doi: 10.1109/34.192463

14. Daubechies I. *Ten Lectures on Wavelets*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics; 1992. doi: 10.1137/1.9781611970104

15. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*. 2007;28(11):1178–1193. doi: 10.1002/hbm.20346

16. Vinck M, Oostenveld R, van Wingerden M, Battaglia F, Pennartz CMA. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*. 2011;55(4):1548–1565. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.055

17. Kuramoto Y. *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence*. Berlin: Springer; 1984. doi: 10.1007/978-3-642-69689-3

UDC 004.942:612.822.3:616.853

MULTI-OSCILLATOR HYBRID MODELING OF EEG SIGNALS: THE EFFECT OF NETWORK TOPOLOGY AND MODEL DIMENSIONALITY ON SPECTRAL, MORPHOLOGICAL, AND SYNCHRONIZATION CHARACTERISTICS

Illia Pidvalnyi¹

podvalniy111@gmail.com

Oleksandr Sudakov²

saa@univ.kiev.ua

¹Department of Medical Radiophysics
Faculty of Radiophysics, Electronics and Computer Systems
Taras Shevchenko National University of Kyiv
Kyiv, Ukraine

²Technical Center of the National Academy of Sciences of Ukraine
Kyiv, Ukraine

Abstract – This study quantitatively evaluates how the number of oscillators and the topology of their connections affect the reproduction of experimental rat EEG signals in segments without epileptiform activity and in epileptiform segments. Synthetic EEG-like signals were generated using a multi-oscillator model with Epileptor-like local dynamics. The following model sizes were considered: $N = 1, 10, 50, 100, 500, 1000,$ and 5000 oscillators; all-to-all and ring topologies were used for the network regimes. Experimental and synthetic signals were compared using the same spectral, morphological, synchronization, and feature-based metrics. The highest broadband PSD similarity was obtained for $N = 1$: 0.848 for segments without epileptiform activity and 0.838 for epileptiform segments. Morphological similarity in this regime was 0.537 and 0.782, respectively. In the δ band, the best values were obtained for the ring topology: 0.441 at $N = 5000$ and 0.348 at $N = 500$. The maximum γ /HF agreement was 0.900 for epileptiform activity in the all-to-all regime with $N = 100$. The local order in the ring topology increased with N and reached 1.000 at $N = 1000$ – 5000 . The agreement in the sign of the leading features did not exceed 0.042, while the rank correlation ranged from -0.951 to -0.811. Thus, the model reproduces individual spectral, morphological, and synchronization properties of EEG signals, but requires further calibration to reproduce the full direction of interclass differences.

Key words – EEG, epilepsy, epileptiform activity, multi-oscillator model, Epileptor, network topology, synchronization, power spectral density, morphological similarity.

МЕТОДИ ПОРІВНЯЛЬНОЇ ГЕНОМІКИ ЯК СУЧАСНИЙ ІНСТРУМЕНТАРІЙ ЕКОЛОГІЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

Щербина Валентин Юрійович¹

shcherbyna-fbmi@lil.kpi.ua

Бертош Наталія Володимирівна¹

bertosh-fbmi@lil.kpi.ua

Лінник Олена Вячеславівна²

elena.linnyk@nure.ua

Галкін Олександр Юрійович¹

a.galkin@lil.kpi.ua

¹Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,
м. Київ, Україна,

²Харківський національний університет радіоелектроніки,
м. Харків, Україна.

Анотація. Порівняльна геноміка є важливим інструментом сучасної екологічної генетики, що дозволяє досліджувати генетичні основи адаптації, еволюції та взаємодії організмів із середовищем. Вона базується на аналізі подібностей і відмінностей геномів різних видів з метою встановлення їх еволюційних і функціональних зв'язків.

Одними з ключових підходів є методи вирівнювання послідовностей, які дають змогу виявляти гомологічні ділянки ДНК, РНК або білків. Для цього застосовуються як глобальні, так і локальні алгоритми, що забезпечують ефективний аналіз як повних послідовностей, так і окремих їх фрагментів.

Важливим напрямом є ідентифікація ортологічних генів – генів, що походять від спільного предка та зберігають подібні функції. Для цього використовуються філогенетичні, евристичні та комбіновані підходи, а також аналіз синтенії. Кожен із методів має свої переваги та обмеження, що визначає доцільність їх застосування залежно від типу даних і завдань дослідження.

Загалом, методи порівняльної геноміки відіграють важливу роль у розвитку біоінформатики, екологічної генетики та суміжних наук, сприяючи глибшому розумінню закономірностей еволюції та функціонування біологічних систем.

Ключові слова: порівняльна геноміка, екологічна генетика, екологічна експертиза, методи вирівнювання послідовностей, методи ідентифікації ортологів.

I. ВСТУП

Екологічна генетика фокусується на встановленні взаємних зв'язків та впливів між генетичними та екологічними процесами. Вперше концепцію екологічної генетики, як генетику популяцій в природних умовах сформував відомий британський вчений Едмунд Бріско Форд, один із співавторів синтетичної теорії еволюції [1]. Методологічно даний міждисциплінарний підхід використовує одночасно широкий арсенал генетичних та екологічних методів. Такого роду дослідження мають важливе значення для розвитку суміжних науково-практичних галузей: еволюційної екології, екологічної експертизи, екологічної токсикології тощо. На сьогодні вивчення екології та еволюції

дедалі більше спирається на розуміння геномних основ адаптації, диверсифікації та динаміки популяцій [2]. Геномна структурна мінливість є важливою складовою генетичної мінливості у природних популяціях [3]. Методи порівняльної геноміки знайшли широке застосування у еколого-генетичних дослідженнях [2].

Декодування секвенованих геномів можна порівняти з відновленням інформації з жорсткого диска без знання структури файлів або типу закодованих даних. Водночас геномні дані є значно складнішими, оскільки кінцевий біологічний продукт має багаторівневу організацію та складну функціональну структуру. У цьому контексті порівняльна геноміка виступає потужним інструментом для виявлення та

зіставлення особливостей різних геномів. Аналіз подібностей і відмінностей дозволяє отримувати первинні уявлення про функціональні та еволюційні закономірності, що й становить основу порівняльної геноміки як наукового напрямку. [4].

Процеси у порівняльній геноміці часто включають вирівнювання послідовностей ДНК, зокрема використання попарного вирівнювання (алгоритми Нідлмана–Вунша та Сміта–Вотермана) для виявлення тісно споріднених генів. Гомологія є ще одним важливим поняттям, що широко використовується в геномних дослідженнях. Виявлення гомологічних генів має принципове значення у багатьох галузях біології, особливо у порівняльній геноміці. Гомологія означає еволюційний зв'язок між генами, що виникає внаслідок спільного походження, і поділяється на два основні типи залежно від еволюційної події: ортологію (внаслідок видоутворення) та паралоگیю (внаслідок дуплікації генів).

Ортологічні гени зазвичай ідентифікуються на основі подібності послідовностей; два гени вважаються ортологами, якщо вони є найбільш подібними один до одного серед порівнюваних генів різних видів. Метод взаємних найкращих збігів (reciprocal best hits) та підходи, засновані на аналізі білкових доменів, є стандартними протоколами для виявлення ортологів [5].

На відміну від ортологів, які зазвичай зберігають подібні функції протягом еволюції, паралогічні гени виникають унаслідок дуплікації та з часом можуть набувати нових функціональних властивостей. [6].

II. МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Застосування методів порівняльної геноміки постійно розширюється та набуває дедалі більшого значення. У цій роботі проведено аналітичний огляд ключових підходів порівняльної геноміки та наведено їх характеристику.

III. МЕТОДИ ВИРІВНЮВАННЯ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

Вирівнювання послідовностей – біоінформатичний метод, заснований на розміщенні двох або більше послідовностей мономерів ДНК, РНК або білків один під одним таким чином, щоб легко побачити подібні ділянки в цих послідовностях. Подібність первинних структур двох молекул може відображати їх функціональні, структурні або еволюційні взаємозв'язки. Вирівняні послідовності основ нуклеотидів або амінокислот зазвичай подаються у вигляді рядків матриці. Додаються розриви між підставами таким чином, щоб однакові або схожі елементи були розташовані в наступних один за одним шпальтах матриці [7].

Дуже короткі або дуже схожі послідовності можна вирівняти вручну. Однак найбільш цікаві проблеми вимагають вирівнювання довгих, дуже мінливих або надзвичайно численних послідовностей, які неможливо вирівняти виключно зусиллями людини. Натомість людські знання застосовуються при побудові алгоритмів для отримання високоякісних вирівнювання послідовностей, а іноді і при коригуванні кінцевих результатів, щоб відобразити закономірності, які важко представити алгоритмічно (особливо у випадку нуклеотидних послідовностей).

Обчислювальні підходи до вирівнювання послідовностей, як правило, діляться на дві категорії: глобальні вирівнювання та локальні вирівнювання. Розрахунок глобального вирівнювання – це форма глобальної оптимізації, яка "змушує" вирівнювання охоплювати всю довжину всіх послідовностей запитів. На відміну від цього, місцеві вирівнювання ідентифікують регіони подібності в довгих послідовностях, які часто в цілому розходяться. Місцеві вирівнювання часто є кращими, але їх важче обчислити через додаткову проблему визначення регіонів подібності. Різноманітні обчислювальні алгоритми були застосовані до задачі вирівнювання послідовностей. До них належать повільні, але формально

правильні методи, такі як динамічне програмування.

Сюди також належать ефективні евристичні алгоритми або імовірнісні методи, призначені для широкомасштабного пошуку в базі даних, які не гарантують пошуку найкращих відповідностей [8].

Вирівнювання послідовностей зазвичай подають як у графічному, так і в текстовому

форматі. У більшості способів представлення послідовності записуються у вигляді рядків, розташованих таким чином, щоб вирівняні залишки знаходилися у відповідних стовпцях. У текстових форматах однакові або подібні символи у вирівняних позиціях можуть позначатися спеціальними символами збереження.

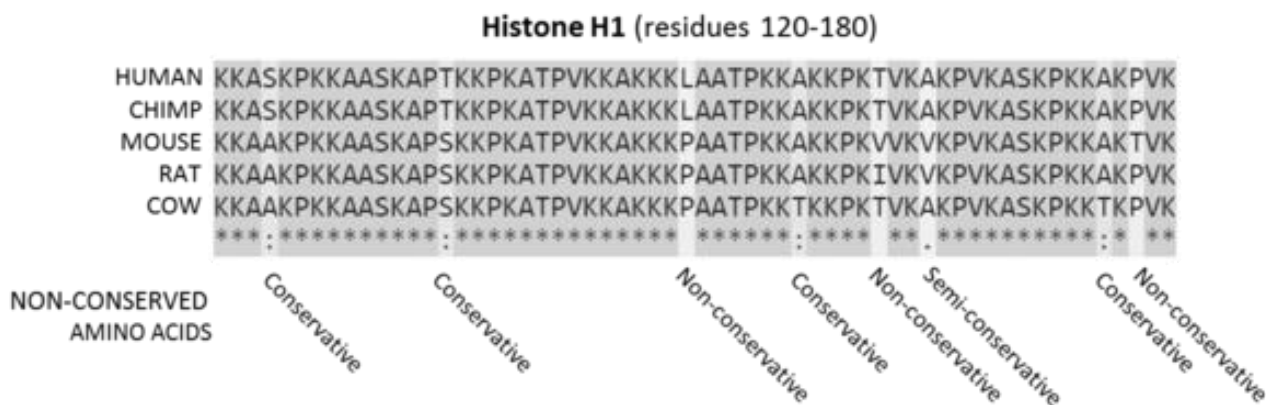


Рис.1 Вирівнювання послідовностей, продукуване ClustalO, білків гістону ссавців. Залишки, збережені в усіх послідовностях, виділені сірим кольором. Нижче білкових послідовностей наведено ключ, що позначає збережену послідовність (*), консервативні мутації (:), напівконсервативні мутації (.) та неконсервативні мутації () [10].

Для позначення ідентичності між двома стовпцями використовується символ зірочки або труби; інші менш поширені символи включають двокрапку для консервативних підстановок та крапку для напівконсервативних замін. Приклад текстового варіанту зображено на рис.1. Багато програм візуалізації послідовностей також використовують колір для відображення інформації про властивості окремих елементів послідовності; у послідовностях ДНК та РНК це прирівнюється до присвоєння кожному нуклеотиду власного кольору. При вирівнюванні білків, такому як на зображенні вище, колір часто використовується для позначення властивостей амінокислот, що допомагає судити про збереження даної амінокислотної заміни. Для кількох послідовностей останній рядок у кожному стовпці часто є

послідовністю консенсусу, що визначається вирівнюванням; послідовність консенсусу також часто представляється у графічному форматі з логотипом послідовності, в якому розмір кожного нуклеотиду або амінокислотної букви відповідає ступеню її збереження. [8, 9].

IV. ПАРНЕ ВИРІВНЮВАННЯ

Парне вирівнювання використовується для знаходження подібних ділянок двох послідовностей. Розрізняють глобальне і локальне вирівнювання. Глобальне вирівнювання передбачає, що послідовності гомологічних по всій довжині. В глобальне вирівнювання включаються обидві вхідні послідовності цілком. Локальне вирівнювання застосовується, якщо послідовності містять як родинні (гомологічні), так і неспоріднені ділянки. Результатом локального вирівнювання є вибір ділянки в кожній з послідовностей і вирівнювання між цими ділянками [11].

Для отримання парного вирівнювання використовуються різновиди методу динамічного програмування. Зокрема, ці алгоритми реалізовані в сервісах Європейської молекулярно-біологічної лабораторії (EMBL).

Так, наприклад, Needle, Алгоритм глобального вирівнювання, використовує алгоритм Нідмана - Вунша, а Water, алгоритм локального вирівнювання - алгоритм Сміта - Вотермена.

Порівняння глобального і локального вирівнювань

Для демонстрації в чому відмінність глобального і локального вирівнювань, можна розглянути штучний приклад.

Візьмемо послідовності A і B, і зробимо для них глобальне і локальне вирівнювання. У послідовності була закладена центральна гомологічна ділянка, і помітно відрізняються краї (рис.2).

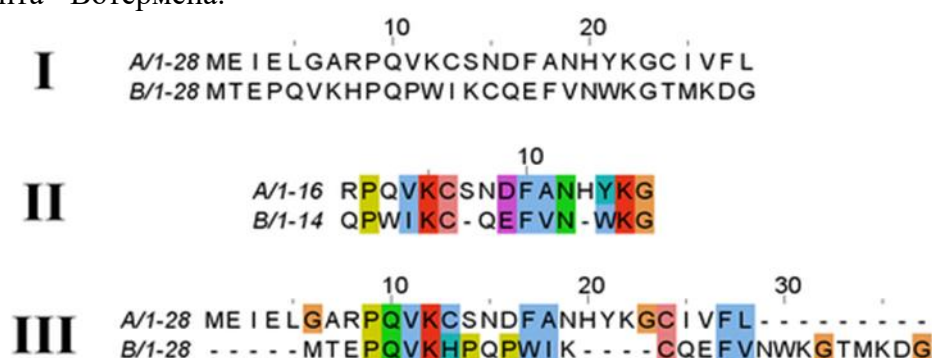


Рис.2 Приклад локального вирівнювання (II; EMBOS Water.) і глобального (III; EMBOS Needle.) [10].

Складається алгоритм Нідмана - Вунша із трьох послідовних етапів [12]:

1. Побудова ініціюючої матриці. Для цього дві порівнювані послідовності розташовують як верхній рядок і як нижні, тобто вони є заголовками матриці. Крім того перед кожною послідовністю виставляють пропуск. І заповнюють перший стовпчик і перший рядок. Заповнення відбувається за допомогою штрафу за пропуски (так як найперше значення в рядку і стовпчику – це пропуск, отже, і перший рядок і стовпчик будуть заповнені від’ємними значеннями).

2. Заповнення таблиці. Заповнення комірки відбувається за такою математичною формулою:

$$F_{ij} = \max (F_{i-1, j-1} + S(A_i, B_j), F_{i, j-1} + d, F_{i-1, j} + d)$$

де F_{ij} – значення в певній комірці; $S(A_i, B_j)$ – оцінка відповідності між амінокислотами A_i та B_j ; d – штраф за пропуск, що задається заздалегідь.

На основі цієї матриці будується матриця локалізації. Слідкують за тим, як відбувалося заповнення, тобто з якої комірки було отримано максимальне значення для наступної комірки.

3. Пошук оптимального вирівнювання. Процес починається з правої нижньої (кінцевої) комірки матриці та завершується у верхній лівій комірці. Вирівнювання здійснюється шляхом відновлення траєкторії (traceback), яка визначається “вказівками” кожної комірки матриці.

Позначення напрямків мають такий зміст:

- D (diagonal) – перехід по діагоналі, що відповідає вирівнюванню двох символів;
- T (top) – перехід вгору, що біологічно інтерпретується як делеція у горизонтальній послідовності або інсерція у вертикальній;
- L (left) – перехід ліворуч, що відповідає інсерції у горизонтальній або делеції у вертикальній послідовності.

Якщо в комірці матриці зберігається декілька оптимальних значень, це означає наявність кількох можливих напрямків

переходу, тобто альтернативних оптимальних вирівнювань.

V. ЛОКАЛЬНЕ ВИРІВНЮВАННЯ

Використовуються ті ділянки послідовностей, для яких прогнозується максимальна гомологія. Такий підхід є особливо ефективним у випадках, коли лише окремі фрагменти послідовностей є подібними, наприклад унаслідок рекомбінації або конвергентної еволюції. Водночас до коротких ділянок із низьким рівнем подібності слід ставитися обережно, особливо при вирівнюванні довгих послідовностей, оскільки зростає ймовірність випадкового збігу.

За наявності додаткової інформації про подібність функцій пептидів А і В можна припустити, що їхні центральні ділянки є функціонально значущими та можуть визначати загальну функцію відповідних молекул. [13].

Алгоритм Сміта–Вотермана виконує локальне вирівнювання двох послідовностей, враховуючи збіги, невідповідності (заміни), а також вставки та видалення. Вставки й видалення є операціями, що призводять до появи прогалін (gap), які зазвичай позначаються символом “-”. Алгоритм Сміта–Вотермана складається з кількох послідовних етапів. [14]:

1. Вибір матриці заміщення та схеми штрафів за розриви. Матриця заміщення визначає оцінки для кожної пари нуклеотидів або амінокислот, відображаючи ступінь їхньої подібності або відмінності. Збіги зазвичай отримують позитивні бали, тоді як невідповідності — нижчі або від’ємні значення. Штрафна система для розривів задає “вартість” відкриття прогалін і їх подовження. Вибір конкретної матриці та параметрів штрафів залежить від мети аналізу, і часто різні комбінації тестуються для отримання оптимального результату.

2. Ініціалізація матриці оцінок.

Формується матриця розміром $(1 + \text{довжина першої послідовності})$ на $(1 + \text{довжина другої})$. Перший рядок і перший стовпець заповнюються нулями. Така ініціалізація дозволяє враховувати локальне вирівнювання без штрафування крайових розривів.

3. Заповнення матриці.

Кожна комірка обчислюється послідовно зліва направо та зверху вниз із врахуванням трьох можливих переходів: діагонального (заміна символів), горизонтального та вертикального (вставки або делеції). Якщо всі отримані значення не є додатними, у клітинку записується 0; інакше обирається максимальне значення, яке також фіксує напрямок переходу.

4. Зворотне відстеження.

Початок вирівнювання визначається з клітинки з максимальним значенням у матриці. Далі шлях відновлюється у зворотному напрямку відповідно до зафіксованих переходів до моменту досягнення нульового значення. У результаті отримують локальні ділянки з максимальною подібністю. Для пошуку наступних варіантів вирівнювання процедуру повторюють, починаючи з інших високих значень поза вже використаними шляхами.

V. МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ОРТОЛОГІВ

Визначення ортологічних генів є ключовим етапом практично всіх порівняльно-геномних досліджень. Такі набори генів застосовуються для аналізу еволюційної консервації та варіабельності молекулярних послідовностей, а також для оцінки швидкостей і механізмів втрати та дуплікації генів. Крім того, вони формують своєрідні “бібліотеки компонентів”, які використовуються в системній біології для побудови моделей біологічних систем.

У сучасних порівняльно-геномних підходах мільйони генів з різних секвенованих геномів не розглядаються як незалежні одиниці. Натомість вони групуються у набори передбачуваних

ортологів — генів, що походять від спільного предкового гена та функціонально відповідають “одному й тому самому гену” у різних видів. Такі групи дозволяють реконструювати еволюційну історію генів і переносити функціональні анотації від добре досліджених генів до їхніх менш охарактеризованих гомологів. [15,16].

Проблема ідентифікації ортологічних генів полягає у необхідності відокремлення їх від інших типів гомологічних зв'язків, зокрема паралогії. До основних типів гомологічних зв'язків між генами належать ортологічні та паралогічні, які формуються внаслідок різних еволюційних подій.

Найпоширеніші типи гомологічних взаємозв'язків між генами [17]: Гомологія, Аналогія, Ортологія, Паралогія, Ксенологія, Коортологія.

Еволюційні події, такі як видоутворення та дуплікація генів, неможливо спостерігати безпосередньо, однак їх можна реконструювати на основі сучасних геномних даних із застосуванням алгоритмічних і статистичних підходів.

Поняття ортології спочатку було введено для опису попарних еволюційних зв'язків між генами, проте на практиці для дослідження еволюції генних сімейств і організмів частіше використовують не окремі пари, а цілі набори ортологів з різних видів. Один і той самий ген може мати різні типи гомологічних зв'язків із різними генами. Наприклад, міоглобін людини є ортологом мишачого міоглобіну, але

водночас є паралогічно пов'язаним як із міоглобіном, так і з гемоглобіном миші та людини.

У загальнішому вигляді (див. рис. 3), ген 1 α у виду С та ген 1 у виду А є ортологами, оскільки їхнє розходження відбулося внаслідок події видоутворення в спільного предка. Аналогічно, ген 1 у виду А та ген 1 β у виду С також є ортологічними. Водночас гени 1 α і 1 β у межах виду С є паралогами, оскільки виникли в результаті події дуплікації.

Масштабне розрізнення ортологічних і паралогічних генів на основі попередньо визначених наборів передбачуваних ортологів є важливим для реконструкції ключових етапів еволюції та змін у молекулярних функціях. Зокрема, такий підхід дозволив ідентифікувати набір давніх дуплікацій у еукаріотів, для яких характерне збагачення певних функціональних класів генів [15, 18].

VI. ФІЛОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ НА ОСНОВІ ДЕРЕВА

Деревовидні методи ґрунтуються на явному представленні еволюційної історії генів у вигляді генеалогічного дерева, що використовується для визначення ортологічних взаємозв'язків. Найбільш прямі підходи передбачають порівняння генетичного дерева з видовим деревом організмів, у яких ці гени виявлені, із застосуванням процедур звірки або картографування дерев [19, 20].

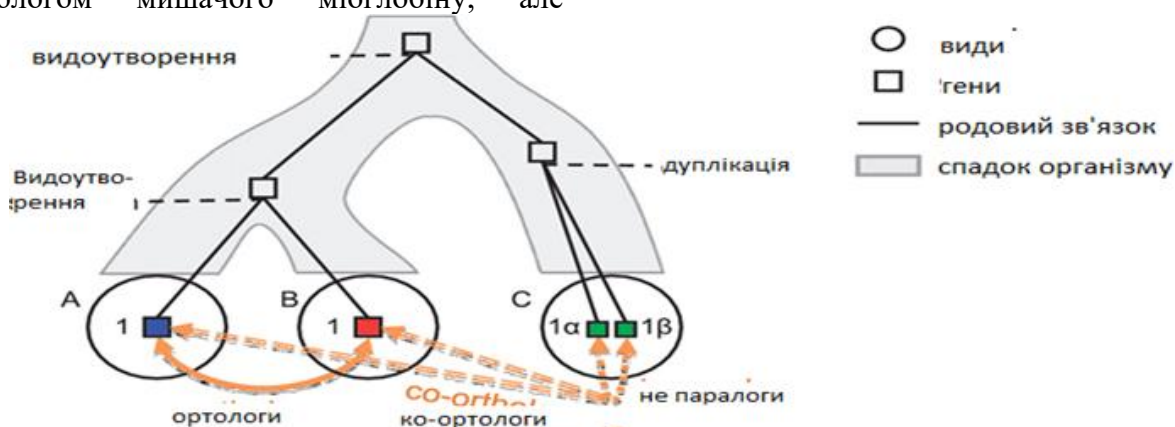


Рис.3 Взаємозв'язки ортології, коортології та паралогії в еволюції чотирьох генів, що виникли від одного спільного предка [15].

Такий підхід дозволяє зіставити дві еволюційні моделі та ідентифікувати ортологічні гени (рис. 4). Ключовим припущенням цього методу є принцип парсимонії, згідно з яким найімовірнішою вважається еволюційна історія, що передбачає мінімальну кількість подій, таких як дуплікації або втрати генів. Після побудови генетичного дерева класифікація ортологів і паралогів здійснюється на основі їхнього розташування: паралоги зазвичай формують кластери всередині одного виду (рис. 4b), тоді як ортологи групуються з генами інших видів (рис. 4c) [15]. Формально це можна описати так: Якщо нащадки певного вузла в генному дереві розподілені між однаковим набором видів, а наступний вузол охоплює той самий або підмножину цих видів, то між цими вузлами не відбулося події видоутворення, і попередній вузол відповідає дуплікації [15, 19].

Попри те, що філогенетичний аналіз є одним із найточніших підходів для розмежування ортологів і паралогів, він має низку практичних обмежень. Побудова дерев є обчислювально складною при великій кількості генів і організмів, а отримані результати чутливі до шуму та систематичних похибок у даних. Відомими артефактами є ефект довгих гілок і

викривлення при аналізі великих або малих еволюційних відстаней. Крім того, точність побудови дерева значною мірою залежить від якості множинного вирівнювання послідовностей, яке може бути ненадійним у випадку багатодомених білків або великих наборів даних.

Додатковою проблемою є те, що багато методів трактують пропущені ділянки вирівнювання як відсутні дані, що зменшує обсяг інформації для реконструкції еволюційної моделі та може змішувати інтерпретацію інсерцій і делецій. Перед побудовою дерева також необхідно здійснити відбір гомологічних послідовностей, що саме по собі може вносити додаткові упередження. Використання всіх доступних послідовностей часто є недоцільним через обчислювальну складність і нерівномірність таксономічного представлення. Будь-яка стратегія відбору може спричинити систематичні похибки, які особливо помітні у великих генних сімействах і посилюють труднощі вирівнювання та побудови дерев. У результаті ці обмеження ускладнюють застосування філогенетичних методів до повного набору понад 1000 доступних геномів прокариотів та еукаріотів [15, 21, 22]

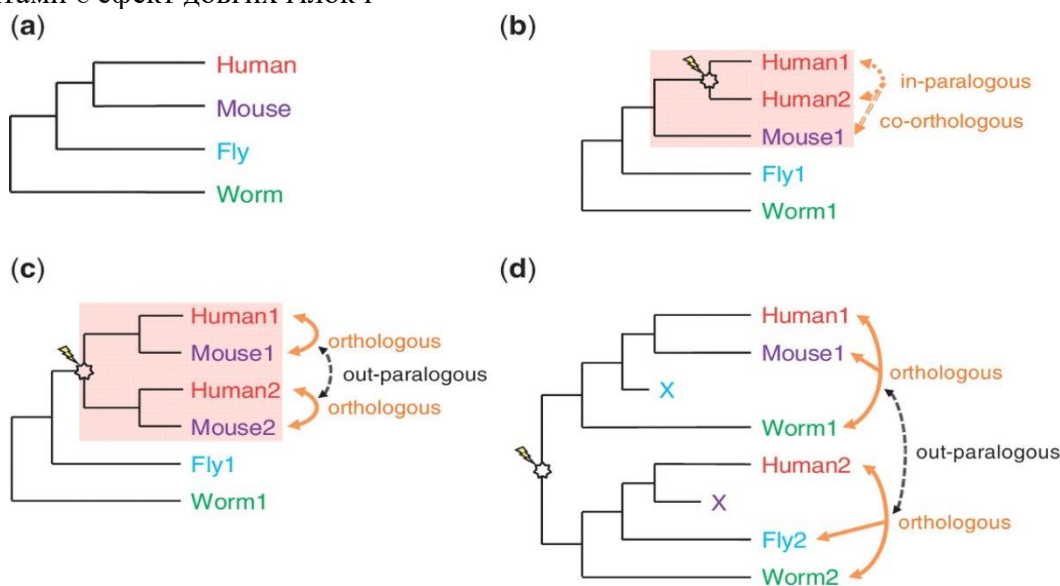


Рис.4 Приклади деревовидних моделей ідентифікації [12, 15]

VII. ЕВРИСТИЧНІ МЕТОДИ НАЙКРАЩОГО ЗБІГУ

На відміну від філогенетичних підходів, які базуються на явному моделюванні еволюції генів і видів, існує інший клас методів, що ґрунтується на припущенні: ортологічні послідовності є більш подібними між собою, ніж до будь-яких інших генів у порівнюваних організмах (рис. 5). У таких підходах основним критерієм є ступінь схожості послідовностей, а не реконструкція еволюційного дерева.

Евристичні алгоритми мають низку переваг порівняно з деревоподібними методами. Вони значно швидші, простіші в автоматизації та добре масштабуються на великі набори геномних даних. Оскільки ці методи не потребують побудови або використання філогенетичних дерев, вони дозволяють уникати помилок, пов'язаних із їх реконструкцією. Крім того, через опору на оцінки подібності, а не на множинні вирівнювання, такі підходи частково обходять проблеми, пов'язані з неточністю вирівнювань і вибором наборів гомологів, що можуть впливати на якість філогенетичного аналізу [15, 23, 24].

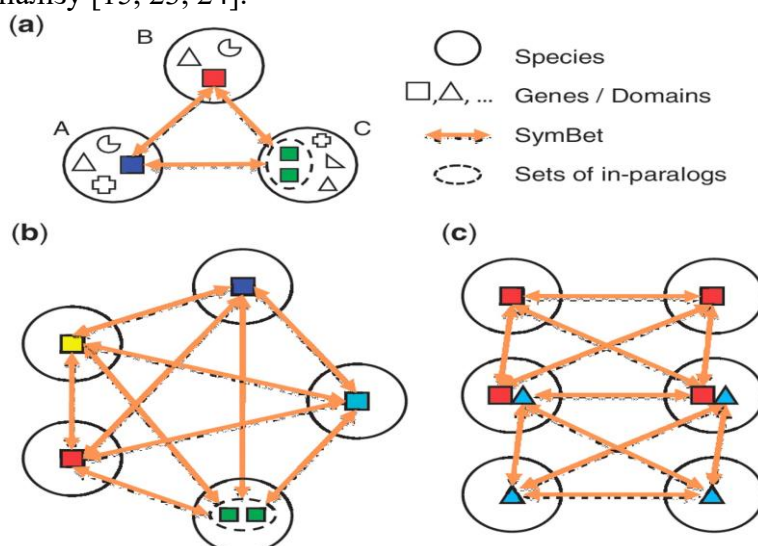


Рис.5 Моделі евристичних методів [12, 15]

VIII. СИНТЕНІЯ

Збереження місцевого генного порядку (синтенії) є наслідком спільного походження, яке найчастіше спостерігається серед близькоспоріднених організмів.

Водночас евристичні методи мають власні обмеження. Зокрема, парні порівняння послідовностей часто не дозволяють виявити випадки диференційної втрати генів, які можуть бути коректно інтерпретовані деревоподібними підходами. Також методи, засновані на взаємно найкращих збігах (ВВН), інколи формують надто великі або змішані групи ортологів, що не завжди точно відображає реальну еволюційну історію, особливо у великих і складних генних сімействах.

Додатковим джерелом помилок є рекомбінація доменів. У деяких випадках білки, що містять різні консервативні домени, можуть бути об'єднані в одну групу через наявність проміжних білків із комбінованою структурою (рис. 5с), навіть якщо ці домени не є гомологічними між собою. Оскільки втрати генів і варіабельність багатодоменної архітектури є особливо характерними для еукаріотів, для зменшення таких помилок було запропоновано низку вдосконалених підходів [15, 23, 24, 25].

Близько половини всіх ортологічних генів у людини та риб належать до збережених блоків синтетики [19]. У хребтних синтенія виявляється (майже) еволюційно нейтральним за кількома

винятками, хоча темпи геномної перебудови дуже різняться в різних родах. Таким чином, гомологи, оточені наборами ортологічних генів у цих організмах, з великою часткою ймовірності можуть бути самими ортологічними. Однак, принаймні у тварин, швидкість втрати синтетичних сусідств приблизно пропорційна швидкості розбіжності амінокислотних послідовностей в ортологах, і синтезування стає неможливо виявити, коли середня ідентичність білка становить <50% [26]. Прокаріоти демонструють ще вищу швидкість втрати синтезу, яка може відбуватися навіть при >90% ідентичності [27], за винятком відносно невеликої частки збережених околиць, де тиск селекції діє, щоб зберегти генний порядок [19].

Сама по собі синтенія не є потужним підходом до ідентифікації ортології, оскільки порядки генів, як правило, еволюціонують набагато швидше, ніж генні репертуари або білкові послідовності. Тим не менше, на близьких еволюційних відстанях синтенія може бути використана для підтримки впевненості в прогнозах ортології та навіть допомогти розрізнити ортологію, яка зберігалася вертикально протягом еволюційної історії гена, та ксенологію, отриману в результаті HGT. Інформація про синтенію поєднується з підходом філогенетичного дерева в OrthoParaMap та PhyOP для вимірювання ортології між парою близькоспоріднених видів, а в SYNERGY для використання цієї інформації, коли вона доступна серед великої групи видів. Синтенія також поєднується з підходом до парних зв'язків ВВН у невід'ємних щільних геномних кластерах (ATGC) у групах тісно пов'язаних між собою прокариотичних геномів, а також у MSOAR (згодом розширеному до MultiMSOAR), високопродуктивній системі присвоєння ортологів заснований на перестановці геному, застосованій до ссавців [15, 27, 28].

ІХ. ГІБРИДНІ ТА ІНШІ ПІДХОДИ

Філогенетичний та евристичний підходи можуть поєднуватися один з одним або з

інформацією про синтенію, щоб отримати гібридні підходи, які намагаються подолати недоліки використання будь-якого методу самостійно. Наприклад, гібридні підходи можуть компенсувати обчислювальні витрати філогенетичного підходу або зменшити вразливість евристичних алгоритмів до еволюційних подій, таких як диференціальна втрата генів. OrthoLuge використовує філогенетичний підхід для уточнення кластерів, створених за евристичним алгоритмом, відзначаючи випадки, коли відносна дивергенція генів є нетиповою для двох порівняних видів та позагрупових видів, і тому пропонує паралоگیю, а не ортологію. EnsemblCompara додатково інтегрує підходи до примирення дерев та парних зв'язків ВВН, починаючи з генетичних дерев, створених з початкових кластерів, створених евристичними алгоритмами, і узгоджуючи їх з деревом видів хребетних. HomoloGene - ще один гібридний підхід, який використовує попарне порівняння генів, але слідує дереву-керівнику для порівняння більш споріднених організмів, а також додає збереження генетичного сусідства. Існують також інші підходи, які не підпадають під жодну з вищезазначених категорій, включаючи метод, який використовує топологічну відстань у видовому дереві (яке воно не узгоджує з генетичним деревом) як фактор у рівнянні зв'язку для пошуку щільних скупчень у багатосторонній графік (ребра якого не обмежені ВВН) та предиктор ортології машинного навчання з використанням набору графічних функцій, які, крім подібності послідовностей та синтетичності, також включають мережі коекспресії генів та взаємодії білків [29,30,31].

Х. МЕТОДИ МАШИННОГО НАВЧАННЯ У ПОРІВНЯЛЬНІЙ ГЕНОМІЦІ

Окремим сучасним напрямом розвитку порівняльної геноміки є застосування методів машинного навчання, які дають змогу інтегрувати різні типи геномних і функціональних даних [32]. На відміну від

класичних філогенетичних або евристичних підходів, такі методи можуть одночасно враховувати подібність послідовностей, доменну організацію білків, ознаки синтенії, профілі коекспресії генів, мережі білок-білкових взаємодій та інші функціональні характеристики. Це особливо важливо для аналізу складних генних сімейств, багатодомених білків, випадків дуплікації генів, горизонтального перенесення генетичного матеріалу та неповних або нерівномірно анотованих геномних наборів. У порівняльній геноміці машинне навчання може використовуватися для прогнозування ортологічних зв'язків, класифікації генних сімейств, виявлення еволюційно консервативних елементів, функціональної

анотації генів і пошуку закономірностей у великих пангеномних наборах даних [33-36]. Перспективними є також графові моделі та методи глибинного навчання, які розглядають гени, білки або геноми як елементи складних мереж. Водночас ефективність таких підходів значною мірою залежить від якості навчальних вибірок, повноти анотацій, репрезентативності таксонів і коректного вибору ознак, тому машинне навчання доцільно розглядати не як заміну класичних методів, а як доповнення до філогенетичного, евристичного та синтенійного аналізу.

Узагальнене порівняння підходів до ідентифікації ортологічних генів у Табл 1.

Таблиця 1 Порівняльна характеристика підходів до ідентифікації ортологічних генів

Метод / підхід	Основний принцип	Переваги	Обмеження
Філогенетичні підходи	Побудова генних дерев і їх зіставлення з видовими деревами	Висока специфічність; можливість розмежування ортологів, паралогів, ін-паралогів і аут-паралогів; еволюційно обґрунтована інтерпретація	Висока обчислювальна складність; залежність від якості множинного вирівнювання; чутливість до помилок реконструкції дерев
Евристичні методи найкращого збігу	Визначення ортологів за найбільшою подібністю послідовностей між геномами	Висока швидкість; добра масштабованість; простота автоматизації; придатність для великих геномних наборів	Обмежена здатність враховувати дуплікації, втрати генів і складні еволюційні події; ризик помилок у багатодомених білках
Аналіз синтєнії	Оцінка збереження порядку генів у геномних ділянках	Додаткова підтримка ортологічних прогнозів; корисний для близькоспоріднених організмів; допомагає відрізнити вертикальне успадкування від горизонтального перенесення	Швидка втрата синтєнії на великих еволюційних відстанях; обмежена ефективність як самостійного методу
Гібридні підходи	Поєднання філогенетичних, евристичних, синтєнійних та інших джерел інформації	Баланс між точністю та масштабованістю; зменшення обмежень окремих методів; можливість інтеграції різних типів даних	Складніша реалізація; залежність від якості кількох джерел даних; потреба у налаштуванні параметрів
Методи машинного навчання	Прогнозування гомологічних або ортологічних зв'язків на основі сукупності ознак	Можливість інтеграції різномірних даних; перспективність для складних генних сімейств; придатність для великих наборів даних	Залежність від якості навчальних вибірок і анотацій; ризик недостатньої інтерпретованості;

Узагальнення, наведене в таблиці, свідчить, що жоден із підходів не є універсальним для всіх типів порівняльно-геномних задач. Філогенетичні методи забезпечують глибшу еволюційну інтерпретацію, евристичні алгоритми є ефективними для швидкого аналізу великих наборів даних, синтєнія підвищує надійність прогнозів у близькоспоріднених організмів, а гібридні та машинно-навчальні підходи дозволяють поєднувати різні джерела інформації. Тому вибір методу має визначатися метою дослідження, таксономічною відстанню між організмами, якістю геномних даних і необхідним рівнем точності.

XI. ВИСНОВОК

Ідентифікація ортологічних генів є одним із ключових завдань порівняльної геноміки, яке ускладнюється

нерівномірними темпами еволюції, численними подіями дуплікації та втрати генів, а також горизонтальним перенесенням генетичного матеріалу. Методи визначення пар або груп ортологів умовно поділяються на два основні класи — деревоподібні підходи та евристичні методи, засновані на найкращому збігу; додатково для підвищення точності може використовуватися інформація про геномну синтєнію.

Порівняльні дослідження показують, що обидва підходи часто дають схожі результати у вигляді передбачуваних наборів ортологів, а основні розбіжності зазвичай пов'язані з інтерпретацією подій видоутворення, які використовуються для розмежування коортологів і паралогів. Деревоподібні методи загалом характеризуються вищою специфічністю,

тоді як евристичні підходи забезпечують більшу чутливість.

У теорії перевага надається деревним методам, оскільки вони базуються на явних еволюційних моделях і дозволяють детально класифікувати ортологи, коортологи, ін-паралоги та аут-паралоги. Водночас вони є обчислювально затратними, чутливими до похибок множинного вирівнювання та філогенетичного реконструювання, а також менш ефективними у випадках горизонтального перенесення генів.

Для аналізу великих геномних наборів, особливо у прокариотів, де еволюційні процеси часто не відповідають простій деревоподібній моделі, більш практичними є швидкі та масштабовані евристичні методи, що ґрунтуються на оцінці подібності послідовностей.

Перспективним напрямом подальшого розвитку порівняльної геноміки є використання методів машинного навчання, які дозволяють інтегрувати послідовнісні, структурні, функціональні та мережеві ознаки для підвищення точності ідентифікації ортологів і функціональної анотації генів. Найбільш доцільним є комбіноване використання таких підходів разом із філогенетичними, евристичними та синтетичними методами.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Усі автори, які мають відношення до рукопису, дали згоду на публікацію цієї наукової праці.

ORCID ID та внесок авторів.

[0009-0007-1594-4812](https://orcid.org/0009-0007-1594-4812) (B, C, D) Valentyn Shcherbina

[0009-0002-9646-0652](https://orcid.org/0009-0002-9646-0652) (A, B) Nataliia Bertosh

[0000-0002-4906-3796](https://orcid.org/0000-0002-4906-3796) (A, B) Olena Linnyk

[0000-0002-5309-6099](https://orcid.org/0000-0002-5309-6099) (E, F) Alexander Galkin

A – Концепція роботи та дизайн дослідження; B – Аналіз даних; C – Розробка методики дослідження; D – Написання статті; E – Критичний огляд; F – Остаточне схвалення статті

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Ford E.B. Ecological genetics, 4th ed. Chapman and Hall, London, 1975.
2. Fang B., Edwards S.V. Pangenomes: new tools for ecological and evolutionary genomics // Trends in Ecology & Evolution. – 2026. – Vol. 41, No 3. – P. 230–244. – DOI: 10.1016/j.tree.2025.11.010.
3. Bernatchez L., Ferchaud A.L., Berger C.S., Venney C.J., Xuereb A. Genomics for monitoring and understanding species responses to global climate change // Nature Reviews Genetics. – 2024. – Vol. 25, No 3. – P. 165–183. – DOI: 10.1038/s41576-023-00657-y.
4. Bourque G., Zhang L. Models and Methods in Comparative Genomics // Computational Biology and Bioinformatics. – 2006. – P. 59–104. – DOI: 10.1016/s0065-2458(06)68002-9.
5. Horiike T., Minai R., Miyata D., Nakamura Y., Tateno Y. Ortholog-Finder: A Tool for Constructing an Ortholog Data Set // Genome Biology and Evolution. – 2016. – Vol. 8, No 2. – P. 446–457. – DOI: 10.1093/gbe/evw005.
6. Ong H.S. Comparative Genomics Analysis // Reference Module in Life Sciences. – 2018. – DOI: 10.1016/b978-0-12-809633-8.20126-x.
7. Mount D.M. Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis, 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2004.
8. Polyansky V.O., Roytberg M.A., Tumanyan V.G. Comparative analysis of the quality of a global algorithm and a local algorithm for alignment of two sequences // Algorithms for Molecular Biology. – 2011. – Vol. 6, No 1. – P. 25. – DOI: 10.1186/1748-7188-6-25.
9. Schneider T.D., Stephens R.M. Sequence logos: a new way to display consensus sequences // Nucleic Acids Research. – 1990. – Vol. 18, No 20. – P. 6097–6100. – DOI: 10.1093/nar/18.20.6097.
10. Sequence alignment [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://en.wikipedia.org/wiki/Sequence_alignment
11. Wong K.M., Suchard M.A., Huelsenbeck J.P. Alignment uncertainty and genomic analysis // Science. – 2008. – Vol. 319, No 5862. – P. 473–476. – DOI: 10.1126/science.1151532.
12. Needleman S.B., Wunsch C.D. A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins // Journal of Molecular Biology. – 1970. – Vol. 48, No 3. – P. 443–453. – DOI: 10.1016/0022-2836(70)90057-4.
13. Frith M.C. Finding functional sequence elements by multiple local alignment // Nucleic Acids Research. – 2004. – Vol. 32, No 1. – P. 189–200. – DOI: 10.1093/nar/gkh169.
14. Smith T.F., Waterman M.S. Identification of common molecular subsequences // Journal of Molecular Biology. – 1981. – Vol. 147, No 1. – P. 195–197. – DOI: 10.1016/0022-2836(81)90087-5.
15. Kristensen D.M., Wolf Y.I., Mushegian A.R., Koonin E.V. Computational methods for gene orthology inference // Briefings in Bioinformatics. – 2011. – Vol. 12, No 5. – P. 379–391. – DOI: 10.1093/bib/bbr030.
16. Sayers E.W., Barrett T., Benson D.A. et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information // Nucleic Acids Research. – 2011. – Vol. 39. – P. D38–D51.

17. Koonin E.V. Orthologs, paralogs, and evolutionary genomics // *Annual Review of Genetics*. – 2005. – Vol. 39. – P. 309–338.
18. Makarova K.S., Wolf Y.I., Mekhedov S.L. et al. Ancestral paralogs and pseudoparalogs and their role in the emergence of the eukaryotic cell // *Nucleic Acids Research*. – 2005. – Vol. 33, No 14. – P. 4626–4638.
19. Kawashima T. Comparative and evolutionary genomics // *Reference Module in Life Sciences*. – 2018. – DOI: 10.1016/b978-0-12-809633-8.20236-7.
20. Page R.D., Charleston M.A. From gene to organismal phylogeny: reconciled trees and the gene tree/species tree problem // *Molecular Phylogenetics and Evolution*. – 1997. – Vol. 7, No 2. – P. 231–240.
21. Thompson J.D., Linard B., Lecompte O. et al. A comprehensive benchmark study of multiple sequence alignment methods // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, No 3. – e18093.
22. Liu K., Linder C.R., Warnow T. Multiple sequence alignment: a major challenge to large-scale phylogenetics // *PLoS Currents*. – 2010. – Vol. 2. – RRN1198.
23. Wolf Y.I., Novichkov P.S., Karev G.P. et al. The universal distribution of evolutionary rates of genes // *PNAS*. – 2009. – Vol. 106, No 18. – P. 7273–7280.
24. Koonin E.V., Wolf Y.I. Genomics of bacteria and archaea // *Nucleic Acids Research*. – 2008. – Vol. 36, No 21. – P. 6688–6719.
25. Kuzniar A., van Ham R.C., Pongor S. et al. The quest for orthologs // *Trends in Genetics*. – 2008. – Vol. 24, No 11. – P. 539–551.
26. Zdobnov E.M., Bork P. Quantification of insect genome divergence // *Trends in Genetics*. – 2007. – Vol. 23, No 1. – P. 16–20.
27. Koonin E.V., Wolf Y.I. Constraints and plasticity in genome evolution // *Nature Reviews Genetics*. – 2010. – Vol. 11, No 7. – P. 487–498.
28. De Crécy-Lagard V., Hanson A.D. Comparative genomics // *Reference Module in Biomedical Sciences*. – 2018. – DOI: 10.1016/b978-0-12-801238-3.66095-6.
29. Towfic F., VanderPlas S., Oliver C.A. et al. Detection of gene orthology from gene co-expression // *BMC Bioinformatics*. – 2010. – Vol. 11 (Suppl. 3). – S7.
30. Vashist A., Kulikowski C.A., Muchnik I. Ortholog clustering on a multipartite graph // *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. – 2007. – Vol. 4, No 1. – P. 17–27.
31. Altenhoff A.M., Dessimoz C. Phylogenetic and functional assessment of ortholog inference methods // *PLoS Computational Biology*. – 2009. – Vol. 5, No 1. – e1000262.
32. Chen Z., Wang L., Zhang Y. et al. From tradition to innovation: conventional and deep learning frameworks in genome annotation // *Briefings in Bioinformatics*. – 2024. – Vol. 25, No 3. – bbae138. – DOI: 10.1093/bib/bbae138
33. Elnaggar A., Heinzinger M., Dallago C. et al. ProfTrans: Toward Understanding the Language of Life Through Self-Supervised Learning // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. – 2022. – Vol. 44, No 10. – P. 7112–7127. – DOI: 10.1109/TPAMI.2021.3095381
34. Kirilenko B.M., Munegowda C., Osipova E. et al. Integrating gene annotation with orthology inference at scale // *Science*. – 2023. – Vol. 380, No 6643. – eabn3107. – DOI: 10.1126/science.abn3107
35. Her H.L., Wu Y.W. A pan-genome-based machine learning approach for predicting antimicrobial resistance activities of the *Escherichia coli* strains // *Bioinformatics*. – 2018. – Vol. 34, No 13. – P. i89–i95. – DOI: 10.1093/bioinformatics/bty276
36. Majidian S., Dessimoz C., Gabaldón T. et al. Quest for Orthologs in the era of Data Deluge and AI: Challenges and Innovations in Orthology Prediction and Data Integration // *Journal of Molecular Evolution*. – 2025. – DOI: 10.1007/s00239-025-10272-6

UDC 614.2:004

METHODS OF COMPARATIVE GENOMICS AS A MODERN TOOLKIT OF ECOLOGICAL GENETICS

*Valentyn Shcherbyna*¹

shcherbyna-fbmi@lll.kpi.ua

*Nataliia Bertosh*¹

bertosh-fbmi@lll.kpi.ua

*Olena Linnyk*²

elena.linnyk@nure.ua

*Alexander Galkin*¹

a.galkin@lll.kpi.ua

¹National Technical University of Ukraine
Ihor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute
Kyiv, Ukraine,

²Kharkiv National University Of Radio Electronics
Kharkiv, Ukraine.

Abstract. *Comparative genomics is an important tool of modern ecological genetics, enabling the study of the genetic basis of adaptation, evolution, and interactions between organisms and their environment. It is based on the analysis of similarities and differences between the genomes of different species in order to identify their evolutionary and functional relationships.*

One of the key approaches involves sequence alignment methods, which allow the identification of homologous regions in DNA, RNA, or proteins. Both global and local alignment algorithms are used, providing effective analysis of entire sequences as well as their individual fragments.

An important direction is the identification of orthologous genes—genes that originate from a common ancestor and retain similar functions. For this purpose, phylogenetic, heuristic, and combined approaches are applied, as well as synteny analysis. Each method has its own advantages and limitations, which determine its applicability depending on the type of data and research objectives.

In general, comparative genomics methods play a significant role in the development of bioinformatics, ecological genetics, and related fields, contributing to a deeper understanding of the patterns of evolution and the functioning of biological systems.

Keywords: *comparative genomics, ecological genetics, ecological assessment, sequence alignment methods, ortholog identification methods.*