

Роль оксиліпінів у патології гепатобіліарної системи спортсменів

УДК 612.39:616.36-002:796

**Г.В. Лук'янцева, І.В. Гончаренко,
В.В. Сосновський, С.С. Малюга,
М.С. Петрущенко**

Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

Резюме. У сучасному спорті зростає інтерес до вивчення гепатобіліарної системи спортсменів через її ключову роль у метаболічній адаптації до фізичних навантажень. Інтенсивні тренування можуть спричиняти транзиторні зміни функції печінки, розвиток оксидативного стресу та запальних процесів, що негативно впливають на її стан. Це зумовлює актуальність дослідження механізмів порушень і пошуку ефективних стратегій профілактики й корекції. *Метою* статті є узагальнення сучасних даних щодо ролі оксиліпінів у формуванні адаптивних і патологічних змін гепатобіліарної системи, а також визначення потенціалу оксиліпінового профілю як раннього біомаркерного індикатора функціонального стану печінки в спортсменів. *Методи.* Для розв'язання поставленої мети застосовано бібліометричний аналіз та узагальнення наукових матеріалів. *Результати.* У спортсменів інтенсивні фізичні вправи викликають активацію метаболічних, оксидативних і запальних процесів у гепатобіліарній системі. Ці зміни супроводжуються порушенням антиоксидантного балансу, підвищенням активності трансаміназ та утворенням прозапальних метаболітів. Оксиліпіни, як метаболіти поліненасичених жирних кислот, є ключовими модуляторами запалення, мікроциркуляції, апоптозу й жовчоутворення. Їхній біосинтез здійснюється циклооксигеназним, ліпооксигеназним та епоксигеназним шляхами, а також через неферментативне окиснення. Баланс між про- та протизапальними оксиліпінами визначає напрям адаптаційних або патологічних реакцій печінки. Додаткове навантаження у вигляді зневоднення, гіперпротеїнових дієт і фармакологічної підтримки поглиблює функціональну вразливість печінки. Таким чином, профіль оксиліпінів може бути інформативним біомаркером функціонального стану гепатобіліарної системи в спортсменів і слугувати основою для індивідуалізації тренувального процесу. **Ключові слова:** оксиліпіни, спортсмени, гепатобіліарна система, печінка, запалення, фізичні вправи.

The Role of Oxylipins in Hepatobiliary Pathology in Athletes

**H.V. Lukyantseva, I.V. Goncharenko, V.V. Sosnovsky, S.S. Malyuga,
M.S. Petrushchenkova**

National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine

Abstract. In modern sports science, there is a growing interest in investigating the hepatobiliary system of athletes due to its crucial role in metabolic adaptation to physical exercise. Intensive training can induce transient alterations in liver function, oxidative stress, and inflammatory responses, which negatively affect hepatic health. This underscores the relevance of studying the mechanisms of such disturbances and the search for effective strategies of prevention and correction. *The aim* of this article is to summarize current knowledge on the role of oxylipins in the development

of adaptive and pathological changes in the hepatobiliary system, as well as to explore the potential of oxylipin profiling as an early biomarker of liver functional status in athletes. To address this aim, bibliometric analysis and a synthesis of scientific data were employed. *Results.* In athletes, intense physical exercise activates metabolic, oxidative, and inflammatory processes within the hepatobiliary system. These changes are accompanied by antioxidant imbalance, increased transaminase activity, and the generation of pro-inflammatory metabolites. Oxylipins, as metabolites of polyunsaturated fatty acids, act as key modulators of inflammation, microcirculation, apoptosis, and bile secretion. Their biosynthesis occurs via cyclooxygenase, lipoxygenase, and cytochrome P450 epoxygenase pathways, as well as through non-enzymatic oxidation. The balance between pro- and anti-inflammatory oxylipins determines the trajectory of adaptive versus pathological hepatic responses. Additional stressors such as dehydration, high-protein diets, and pharmacological support further increase the liver's functional vulnerability. Thus, oxylipin profiling may serve as an informative biomarker of hepatobiliary function in athletes and provide a foundation for the individualization of training protocols.

Keywords: oxylipins, athletes, hepatobiliary system, liver, inflammation, physical exercise.

Постановка проблеми. У сучасній спортивній практиці зростає інтерес до вивчення функціонального стану гепатобіліарної системи спортсменів, зважаючи на її ключову роль у забезпеченні метаболічної адаптації до фізичних навантажень. Печінка виконує центральну роль у метаболізмі вуглеводів, ліпідів, білків, детоксикації ксенобіотиків і регуляції гомеостазу, що особливо актуально в умовах інтенсивної м'язової діяльності [16].

Під час значних фізичних навантажень у спортсменів можуть спостерігатися транзиторні зміни показників функціонального стану печінки, зокрема підвищення активності трансаміназ, що не завжди свідчить про патологію, а може відображати особливості перебігу адаптаційних процесів [43]. Проте тривалі або надмірні навантаження, особливо без належного відновлення, можуть призводити до розвитку оксидативного стресу, який є важливим патофізіологічним механізмом ушкодження гепатоцитів [24].

Дослідження показують, що інтенсивні фізичні навантаження можуть викликати підвищення рівнів оксидативного стресу, що проявляється збільшенням концентрації маркерів перекисного окислення ліпідів і зниженням активності антиоксидантних ферментів [17]. Це, у свою чергу, може сприяти розвитку запальних процесів у печінці й порушенню її функціонального стану. Крім того, у спортсменів, особливо тих, хто займається видами спорту з високими вимогами до маси тіла, може спостерігатися порушення енергетичного балансу, що також негативно впливає на функцію печінки [10].

Таким чином, вивчення механізмів гепатобіліарних порушень у спортсменів є актуальним

викликом для сучасної науки, яке має на меті розроблення ефективних стратегій профілактики та корекції функціональних змін у печінці, зокрема через моніторинг біомаркерів оксидативного стресу й запалення, що й зумовило появу дослідження.

Проблематика дослідження відповідає Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021–2025 роки за темою «Вплив ендогенних та екзогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187).

Мета дослідження — узагальнення сучасних даних щодо ролі оксиліпінів у формуванні адаптивних і патологічних змін гепатобіліарної системи, а також визначення потенціалу оксиліпінного профілю як раннього біомаркерного індикатора функціонального стану печінки в спортсменів.

Методи дослідження. Бібліометричний аналіз літературних джерел проводили за даними бази Pubmed, у пошуковому запиті використали ключові слова і фрази — «oxylipins», «hepatobiliary disorders», «athletes», «oxylipins in liver pathology», «hepatobiliary health in athletes». Аналізували публікації за період 1975–2025 роки. За результатами аналізу створювали бібліометричну карту за допомогою відкритого програмного забезпечення VOSViewer 1.6.20. Порівняльний аналіз сучасної літератури здійснювали шляхом опрацювання наукових джерел, які представлені в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science тощо. За ключовими фразами знайдено

274 статті, з яких для літературознавчого аналізу відібрано 60 джерел. Відбір літературних джерел здійснювали таким чином: спочатку аналізували тему статті; якщо тема відповідала напряду дослідження, аналізували резюме; якщо зміст статті відповідав напряду нашого огляду, то аналізу піддавали текст статті.

Результати дослідження та їх обговорення. В умовах регулярної інтенсивної фізичної активності в спортсменів відмічається низка особливостей гепатобіліарної реактивності, що пов'язано з підвищеним функціональним навантаженням на печінку й визначається адаптаційними перебудовами метаболічних, детоксикаційних і регуляторних процесів [8; 21]. Печінка, як центральний орган метаболізму, відіграє ключову роль у підтриманні енергетичного гомеостазу під час тривалих або високоінтенсивних тренувань, забезпечуючи глюконеогенез, мобілізацію вільних жирних кислот, утилізацію лактату, трансформацію й елімінацію продуктів оксидативного стресу [25; 40].

У спортсменів спостерігається підвищена продукція активних форм кисню, активація перекисного окиснення ліпідів, зростання навантаження на антиоксидантну систему й ферменти фази детоксикації [59]. Це в поєднанні з мікротравматизацією тканин та активацією системного запального компонента створює умови для гепатоцелюлярного стресу й потенційного ушкодження печінкових структур. Одним із маркерів такої реактивності є зростання рівнів трансаміназ у сироватці крові спортсменів після навантажень, що свідчить про зворотні або субклінічні зміни в гепатоцитах [26].

Крім того, функціональний стан гепатобіліарної системи тісно пов'язаний із характером спортивного навантаження. Анаеробні інтенсивні навантаження спричиняють більш виражене зростання внутрішньоклітинного ацидозу, активацію катаболічних процесів і порушення мікроциркуляції в тканинах [3; 20]. Аеробні ж навантаження тривалої дії можуть призводити до поступового виснаження антиоксидантного потенціалу, стимуляції хронічного низькорівневого запалення й активації імунної системи. Обидва типи фізичного стресу можуть опосередковано впливати на біосинтез оксиліпінів, які, як відомо, відіграють важливу роль у модуляції запалення, судинного тону, жовчоутворення й клітинного апоптозу.

Таким чином, гепатобіліарна реактивність у спортсменів формується як результат складної взаємодії між фізичними вправами, метаболічними перебудовами, оксидативним стресом і запальними механізмами. У цьому контексті зростає значення ліпідних медіаторів, зокрема оксиліпінів, як потенційних маркерів адаптації або дисфункції печінки при хронічному тренувальному стресі. Оксиліпіни є біологічно активними метаболітами поліненасичених жирних кислот (далі – ПНЖК), таких як арахідонова, ейкозапентаєнова та докозагексаєнова кислоти [16; 24; 43]. Біосинтез оксиліпінів реалізується трьома основними ферментативними шляхами: циклооксигеназним (ЦОГ), ліпооксигеназним (ЛОГ) і шляхом, опосередкованим цитохромом P450, а також унаслідок неферментативного вільнорадикального перекисного окиснення в умовах оксидативного стресу.

Механізм утворення ферментативних оксиліпінів передбачає специфічну дію оксидоредуктаз на подвійні зв'язки ПНЖК [55]. У свою чергу, неферментативне окиснення, яке активується в умовах гіперпродукції реактивних форм кисню (ROS), призводить до утворення нестабільних гідропероксидів, альдегідів (наприклад, малонowego діальдегіду) та вторинних оксиліпінів із потенційно цитотоксичною дією [27; 30]. У циклооксигеназному шляху ПНЖК, насамперед арахідонова кислота, перетворюються на простагландини, тромбокساني й інші ейкозаноїди, які здатні впливати на проникність судин, агрегацію тромбоцитів і терморегуляцію [7; 49]. Ліпооксигеназний шлях, у свою чергу, забезпечує утворення гідроперокси- й гідрокси-дериватів ПНЖК, таких як лейкотрієни та ліпоксини, які мають переважно імуномодулюючу й прозапальну дію [23]. Активність різних ізоформ ліпооксигеназ (5-ЛОГ, 12-ЛОГ, 15-ЛОГ) зумовлює специфічність продукованих метаболітів і, відповідно, функціональні наслідки їхньої дії. Третій шлях трансформації ПНЖК – це епоксигеназна активність ізоформ цитохрому P450, що призводить до утворення епоксидів жирних кислот, таких як епоксиейкозатрієнові кислоти, які мають судинорозширювальні й нефропротекторні властивості [12].

Оксиліпіни є ключовими медіаторами міжклітинної сигналізації, що координують численні біологічні процеси, включаючи регуляцію запалення, мікроциркуляції й апоптозу [35]. Їхня біологічна активність зумовлена високою

чутливістю до зміни клітинного мікросередовища, що дає змогу цим молекулам оперативно запускати або модулювати відповідні сигнальні каскади [31; 54]. У контексті запалення оксиліпіни відіграють як про-, так і протизапальну роль залежно від класу й умов синтезу. Наприклад, простагландини PGE_2 та PGI_2 , утворені за участі циклооксигеназ, ініціюють вазодилатацію, підвищення проникності судин і рекрутування імунних клітин у зону ушкодження [53]. Водночас інші класи оксиліпінів, зокрема резолвіни, протектини та ліпоксини, синтезовані переважно з ейкозапентаєнної й докозагексаєнної кислот, пригнічують експресію прозапальних цитокінів, сприяють фагоцитозу апоптотичних клітин і забезпечують завершення запальної реакції та відновлення тканинного гомеостазу [41; 47]. Така функціональна дихотомія забезпечує динамічний баланс між активацією й завершенням запалення, що є критично важливим для запобігання переходу гострої фази в хронічну.

У регуляції мікроциркуляції оксиліпіни беруть участь шляхом впливу на тонус артерій, проникність ендотелію та адгезію лейкоцитів. Простаноїди, зокрема PGI_2 , демонструють потужну вазодилатаційну дію [32; 38], тоді як тромбоксан A_2 спричиняє вазоконстрикцію та стимулює агрегацію тромбоцитів, що має значення в підтриманні судинного тону й локального гомеостазу [11; 50]. Крім того, епоксиди жирних кислот, синтезовані за участі цитохрому P450, чинять ендотелій-залежний ефект, сприяючи ангіогенезу, інгібуванню запальної активації ендотеліальних клітин і захисту судинного русла від ішемії.

Апоптоз, як програмована форма клітинної смерті, також знаходиться під частковим контролем оксиліпінових медіаторів [51; 56]. Окремі метаболіти арахідонової кислоти здатні індукувати експресію генів, пов'язаних із запуском апоптозу, зокрема шляхом активації каспазозалежних механізмів або регуляції мітохондріальної проникності [45; 48]. Протилежну дію можуть мати оксиліпіни, що утворюються в умовах низькорівневої запальної активації, сприяючи виживанню клітин і підтримці їхньої функціональної активності.

Таким чином, оксиліпіни формують складну багаторівневу систему регуляції, що інтегрує сигнали запалення, мікросудинної реакції та програмованої клітинної смерті. Їхній

фізіологічний вплив реалізується через активацію специфічних мембранних і ядерних рецепторів, що детермінує широкий спектр клітинних відповідей і забезпечує адаптивність тканин до змін у внутрішньому й зовнішньому середовищі.

Фізіологічні функції оксиліпінів реалізуються через взаємодію з клітинними рецепторами, зокрема GPCR (EP, BLT, ALX/FPR2), ядерними рецепторами (PPAR α/γ , LXR, FXR) та іонними каналами [44; 57]. Залежно від класу молекул, оксиліпіни можуть:

- регулювати експресію генів гострої фази (ЦОГ-2, iNOS, IL-6);
- модулювати мітохондріальну функцію та баланс ROS/антиоксидантів;
- стимулювати або пригнічувати апоптоз, проліферацію, фіброгенез.

У клітинах печінки, зокрема в гепатоцитах і клітинах Купфера, оксиліпіни беруть участь у запуску запальної відповіді, формуванні судинної реактивності, активації макрофагальної інфільтрації та індукції фіброзу через шлях TGF- β /SMAD [2; 18].

У контексті інтенсивної спортивної діяльності гепатобіліарна система спортсменів зазнає значного впливу не лише з боку фізичного навантаження, а й унаслідок специфічних чинників, пов'язаних із режимом харчування, водно-сольовим балансом і застосуванням фармакологічних засобів. Зневоднення, гіпер- або гіпопротеїнові дієти й допоміжна фармакологічна підтримка є поширеними елементами тренувального та змагального циклу, однак їхній кумулятивний ефект може спричинити функціональне перенапруження або субклінічне ушкодження гепатобіліарного комплексу [4; 42]. Зневоднення, зумовлене як свідомим обмеженням рідини для маніпуляцій із масою тіла, так і надмірною втратою вологи через потовиділення, призводить до зменшення об'єму плазми крові, порушення вісцеральної перфузії та гіпоксії печінкової тканини [13; 19]. Це супроводжується активацією оксидативного стресу, зміною плинності біліарної секреції та підвищенням в'язкості жовчі, що потенційно сприяє холестазу й формуванню біохімічних ознак печінкової дисфункції.

Гіперпротеїнові дієти, які часто застосовуються спортсменами з метою нарощення м'язової маси або редукції жирової тканини, істотно змінюють метаболічне навантаження на печінку. Інтенсифікація процесів дезамінування,

збільшення синтезу сечовини та потреба в утилізації азотистих сполук можуть спричиняти метаболічний стрес у гепатоцитах, а тривале надходження надмірної кількості білків може впливати на кислотно-лужну рівновагу, сприяючи латентному ацидозу, який додатково порушує функціональну активність печінки та гепатобіліарного тракту [5; 6].

Застосування фармакологічних засобів, у тому числі нестероїдних протизапальних препаратів, анаболічних стероїдів, гепатотропних добавок або засобів, що регулюють метаболізм, також чинить істотний вплив на печінку як головний орган біотрансформації ксенобіотиків [58]. У багатьох випадках такі засоби метаболізуються з утворенням активних метаболітів, які можуть чинити пряму гепатотоксичну дію або опосередковано викликати імунозалежне ушкодження гепатоцитів [34]. Додатковим фактором ризику є одночасна дія оксидативного стресу, який потенціює токсичність багатьох фармакологічних агентів шляхом порушення мембранної цілісності клітин.

Усі зазначені чинники можуть активувати оксиліпінозалежні шляхи клітинної відповіді, зокрема шляхом підвищеного синтезу прозапальних метаболітів ПНЖК, таких як простагландини та лейкотрієни, що сприяє формуванню запального мікрооточення в печінці [14; 15]. Порушення рівноваги між про- та протизапальними оксиліпінами у відповідь на зовнішні впливи може відігравати провідну роль у патогенезі гепатобіліарної дисфункції в спортсменів, особливо в умовах тривалого чи повторного впливу вищезгаданих факторів.

Таким чином, зневоднення, білкове перевантаження й фармакологічна модуляція є важливими аспектами спортивної діяльності, які мають бути враховані як потенційні детермінанти гепатобіліарної вразливості. Їхній вплив опосередковується не лише класичними механізмами метаболічного стресу, а й тонкою регуляцією через систему оксиліпінів, що відкриває перспективи для глибшого розуміння адаптаційних і патологічних змін у печінці спортсменів.

Одним із характерних проявів гепатобіліарної реактивності є зміна процесів жовчоутворення. У спортсменів зафіксовано посилення жовчної секреції внаслідок активації печінкового кровотоку під час фізичного навантаження, проте водночас можливе підвищення в'язкості жовчі через утрату рідини й електролітів, що створює

умови для дискінетичних розладів жовчовивідної системи [37]. Унаслідок цього жовчовиділення може ставати нерівномірним, що призводить до застійних явищ у жовчному міхурі та сприяє підвищенню ризику мікролітіазу.

На особливу увагу заслуговує процес фіброгенезу, який у спортсменів може активуватися під впливом системного запалення низької інтенсивності, хронічного оксидативного стресу й підвищеного навантаження на гепатоцити [1; 29]. Постійна стимуляція прозапальних цитокінів, таких як TGF- β і IL-6, сприяє активації клітин Іто та продукції компонентів позаклітинного матриксу, що в перспективі може призводити до фібротичних змін у печінковій паренхімі. Хоча ці процеси на ранніх етапах залишаються субклінічними, вони можуть мати накопичувальний ефект за умов тривалого впливу спортивного навантаження без належної компенсації. Оксидативний баланс у спортсменів зміщується в бік активації перекисного окиснення ліпідів, що зумовлено збільшенням споживання кисню й підвищеною генерацією вільних радикалів у мітохондріях. В умовах гіпероксії та інтенсивного енергетичного обміну антиоксидантна система може виявитися недостатньо ефективною, що призводить до накопичення продуктів оксидативного пошкодження в гепатоцитах [36]. Порушення редокс-гомеостазу активує сигнальні шляхи, пов'язані з експресією прозапальних генів і синтезом оксиліпінів, які відіграють роль як у реалізації запальної відповіді, так і в регуляції апоптозу, мікроциркуляції та жовчоутворення. У спортивній практиці, де відбувається постійне чергування періодів перевантаження та відновлення, особливо актуальним є вивчення змін оксиліпінового профілю, що відображають як гостру, так і кумулятивну реакцію гепатобіліарної системи на зовнішні впливи.

Під час фізичних вправ, особливо високої інтенсивності, спостерігається активація шляхів метаболізму поліненасичених жирних кислот із залученням ферментів циклооксигенази, ліпооксигенази й епоксигеназної системи цитохрому P450 [46]. Це супроводжується зміною співвідношення між про- й протизапальними оксиліпінами, зокрема підвищенням рівнів простагландину E2, тромбоксану A2, лейкотрієнів B4 та C4, які є маркерами гострого запального процесу, а також можуть прямо чи опосередковано впливати на функціональний стан печінки, сприяючи мікрovasкулярним порушенням, зміні

жовчовиділення й активації апоптозу гепатоцитів. Водночас адаптивна відповідь організму спортсмена може проявлятися в зростанні рівнів оксиліпінів з протекторними властивостями, таких як ліпоксини, резолвіни та протектини, синтезовані переважно з ейкозапентаєнової й докозагексаєнової кислот [28]. Наявність цих сполук корелює з фазою відновлення після стресу та відображає здатність гепатобіліарної системи до резолюції запалення, регенерації тканин і збереження гомеостазу. Таким чином, характер змін оксиліпінового профілю може слугувати інформативним показником етапу функціонального навантаження та рівня фізіологічної компенсації в спортсменів.

В осіб, які перебувають у стані хронічного тренувального стресу або застосовують агресивні стратегії регуляції маси тіла, профіль оксиліпінів часто відхиляється від фізіологічних меж, що свідчить про порушення балансу між адаптаційними й ушкоджувальними механізмами [28]. У таких випадках підвищення концентрацій прозапальних метаболітів арахідонової кислоти поєднується зі зниженням продукції спеціалізованих прозапальних медіаторів, що асоціюється з тривалим збереженням низькорівневої запальної активності в печінковій тканині та ризиком прогресування субклінічної дисфункції [33].

Отже, оксиліпіни відіграють подвійну роль у контексті гепатобіліарної реактивності у спортсменів: з одного боку, вони є чутливими маркерами біологічної відповіді на фізичне навантаження, з іншого — активними модуляторами тканинного гомеостазу, що беруть участь у розвитку або стримуванні патологічних змін. Їхній кількісний і якісний профіль становить значну діагностичну й прогностичну цінність при оцінюванні стану гепатобіліарної системи в умовах спортивної діяльності.

Оксиліпіни є важливими медіаторами між системною відповіддю на фізичні вправи й локальними метаболічними змінами в гепатобіліарному комплексі [2; 52]. Їхня концентрація в біологічних рідинах тісно корелює зі змінами рівнів традиційних біохімічних маркерів печінкової функції, таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), жовчні кислоти тощо. Це зумовлює доцільність розгляду оксиліпінів як потенційних індикаторів функціонального стану печінки в спортсменів.

У процесі інтенсивних фізичних навантажень збільшується трансмембранний транспорт іонів, активація глюконеогенезу й амінокислотного

обміну, що супроводжується транзиторним підвищенням активності трансаміназ. Зростання рівнів АЛТ та АСТ у плазмі крові часто відображає не лише м'язове навантаження, а й метаболічну відповідь печінки на стрес. Паралельно із цим посилюється синтез прозапальних оксиліпінів з арахідонової кислоти, зокрема простагландинів і лейкотрієнів, що стимулюють експресію прозапальних цитокінів і можуть опосередковано викликати зміну проникності мембран гепатоцитів, посилюючи вихід ферментів у кровотік [2]. Співвідношення окремих класів оксиліпінів, зокрема між лейкотрієном В₄ та ліпоксином А₄, може слугувати індикатором переважання запальних або резолюційних процесів, що додатково уточнює джерело й характер дисфункції.

Жовчні кислоти, які відображають стан жовчоутворення та жовчовиділення, також демонструють функціональний взаємозв'язок з оксиліпінами. З одного боку, порушення детоксикаційної функції печінки або дискінезія жовчовивідних шляхів, характерна для спортсменів із функціональним перенапруженням, можуть супроводжуватися підвищенням рівня первинних і вторинних жовчних кислот у крові [9; 37]. З іншого боку, оксиліпіни, особливо ті, що продукуються шляхом цитохром-залежної епоксигенази, здатні модулювати секрецію жовчі, впливати на тонус жовчних проток і регулювати експресію транспортних білків у гепатоцитах [39]. Таке функціональне перехрестя між оксиліпінами й жовчними кислотами підкреслює їхню взаємну залученість до регуляції гепатобіліарного гомеостазу.

У контексті метаболічних індикаторів, зокрема рівнів глюкози, лактату, сечовини, креатинкінази й ліпідного профілю, оксиліпіни також демонструють тісну асоціацію. Підвищення рівня специфічних оксиліпінів, зокрема окисдованих лінолевих кислот, асоціюється з інсулінорезистентністю й дизліпідемією, що може бути виявлено в спортсменів з хронічним перевантаженням або порушенням відновленням [22]. Зниження рівнів оксиліпінів при одночасному зростанні показників м'язового та печінкового катаболізму свідчить про порушення механізмів відновлення після навантаження й формування метаболічного напруження.

Таким чином, оксиліпіни не лише відображають функціональний стан гепатобіліарної системи спортсменів, а й активно модулюють перебіг ключових метаболічних процесів, що

забезпечують адаптацію до фізичного навантаження. Їхній взаємозв'язок із рівнями трансаміназ, жовчних кислот і загальних метаболітів дає змогу розглядати ці сполуки як складник інтегральної біомаркерної системи, яка може бути корисною для раннього виявлення дисфункції, індивідуалізації навантажень та оптимізації відновлення в спортивній практиці.

Діагностична значущість оксиліпінів визначається їхньою здатністю швидко реагувати на зміни в редокс-балансі, імунному статусі, метаболізмі ліпідів і функціонуванні гепатоцитів. На відміну від традиційних печінкових маркерів, які відображають переважно цитоліз або холестаза, профіль оксиліпінів дає змогу отримати інформацію про якісні аспекти міжклітинної регуляції, включаючи інтенсивність запалення, ступінь фіброгенезу, судинний тонус, стан жовчоутворення й резолюцію ушкоджень. Виявлення дисбалансу між про- та протизапальними оксиліпінами може свідчити про перехід від адаптаційної до патологічної відповіді гепатобіліарної системи на фізичний або метаболічний стрес, що є надзвичайно цінним у діагностиці субклінічних або початкових форм функціональної недостатності.

Профіль оксиліпінів може мати стратифікаційну цінність для розмежування фізіологічної адаптації до навантаження від патологічних станів, що маскуються під звичайну реакцію тренуваного організму. У спортсменів із хронічною перевантаженістю, проявами метаболічного синдрому або латентною гепатобіліарною дисфункцією спостерігається порушення нормального співвідношення оксиліпінів із протекторними властивостями (таких як резолвіни й ліпоксини) до прозапальних похідних арахідонової кислоти [22]. Така картина є потенційним біомаркером несприятливої адаптації, що передуює змінам у рівнях трансаміназ чи інших традиційних показників печінкової функції.

З огляду на функціональну роль оксиліпінів у регуляції запалення, мікроциркуляції, апоптозу й ремоделювання тканин, їхнє застосування в спортивній медицині відкриває нові підходи до індивідуалізованого моніторингу стану печінки. Це дає змогу не лише виявляти дисфункцію на доклінічному етапі, а й оцінювати ефективність відновлювальних стратегій, корекції харчування або зменшення фармакологічного навантаження.

З метою більш глибокого аналізу порушеної проблематики ми використали бібліометричний

аналіз, який є динамічно зростаючим науковим напрямом. Його методи та програмні інструменти дають змогу досліджувати структуру й еволюцію знань у межах різних наукових дисциплін. Одним із популярних засобів для візуалізації таких даних є відкритий програмний продукт VOSviewer, за допомогою якого будуються бібліометричні карти (мережі) різних типів – співавторства, спільної присутності, спільного цитування тощо. Бібліометричний аналіз спільної присутності ключових слів передбачає вивчення їхнього одночасного згадування в різних публікаціях. Така карта ключових слів, створена на основі отриманих даних, може за певних припущень розглядатися як модель структури знань у досліджуваній науковій галузі.

Для побудови бібліометричної карти ключових термінів з тематики статті ми використали публікації щодо використання оксиліпінів за даними бази Pubmed. На рис. зображена оглядово-аналітична мережева карта найбільш згадуваних ключових слів у публікаціях, присвячених використанню оксиліпінів (oxylipins) (рис. 1), яка дала нам змогу оцінити ключові напрями досліджень з порушеної тематики, виявити найбільш часто згадувані терміни та їхню спільну частоту вживання в наукових текстах, а також побудувати основу для формулювання огляду літератури. Як видно з рис. 1, у результаті бібліометричного аналізу літератури з тематики оксиліпінів ідентифіковано кілька змістовно виразних кластерів, кожен із яких репрезентує специфічні напрями досліджень у межах означеної тематики.

Автоматично сформовані групи термінів відображають як фундаментальні аспекти біохімії оксиліпінів, так і прикладні підходи до вивчення їхньої біологічної дії в експериментальних і клінічних умовах.

Червоний кластер структурований навколо понять, що стосуються біохімічної природи оксиліпінів і механізмів їхнього утворення. У межах цього концептуального поля зосереджено визначення, пов'язані з поліненасиченими жирними кислотами, такими як ліноленова кислота, і ферментами, зокрема циклооксигеназами, які беруть участь у процесах біосинтезу оксиліпінів. Також представлено ключові слова й фрази, що характеризують метаболізм цих сполук, їхні похідні та процеси оксигенації. Така концентрація понять засвідчує значну увагу наукової спільноти до вивчення молекулярних

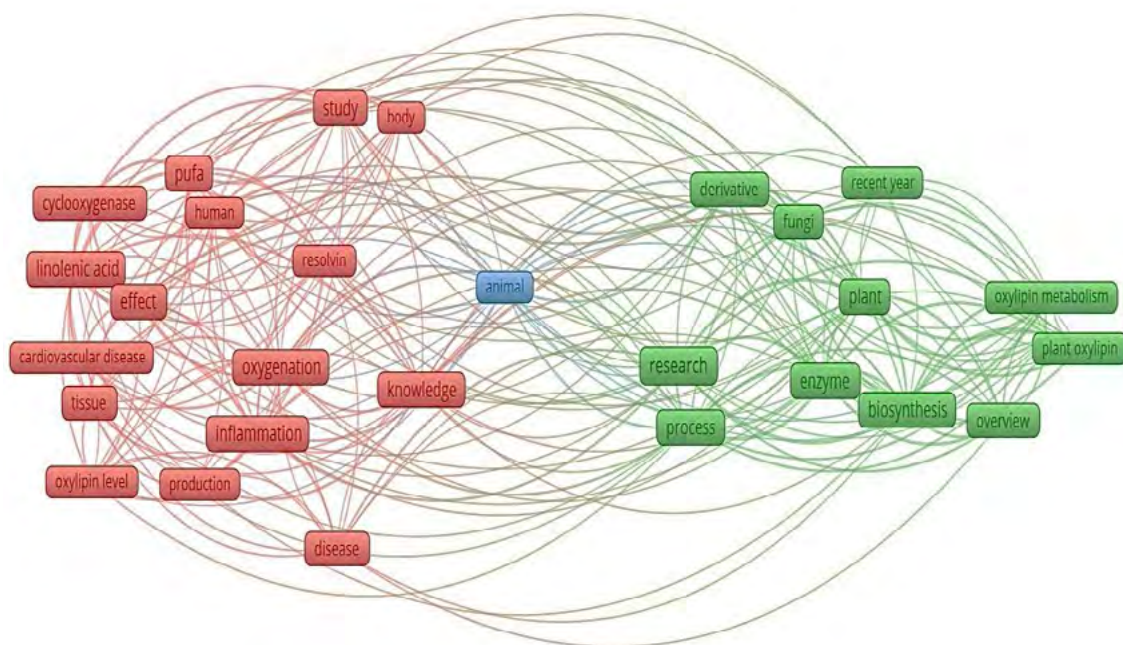


Рис. 1. Бібліометрична карта ключових слів у публікаціях, присвячених дослідженням оксиліпінів, за даними бази PubMed

основ формування оксиліпінів, а також їхнього рівня й динаміки в біологічних системах.

Зелений кластер охоплює визначення, які пов'язані з таксономічною та морфо-функціональною різноманітністю об'єктів, у яких вивчається роль оксиліпінів. Тут представлені дані про людину, тварин, рослини, гриби, тканини й організм як біологічне ціле. Така структура свідчить про міждисциплінарний підхід у дослідженнях, який поєднує дані ботаніки, мікології, зоології та медицини, і вказує на універсальність оксиліпінів як сигнальних молекул у різних біологічних системах. Зелений кластер, таким чином, формує уявлення про широкий біоекологічний контекст функціонування оксиліпінів.

Синій кластер, попри первинну орієнтацію на модельні об'єкти, такі як тварини, тканини й органи, також включає низку термінів, пов'язаних із запальними процесами та патологією серцево-судинної системи. Зокрема, до нього належать такі поняття, як «запалення», «резолвін» і «серцево-судинні захворювання». Це вказує на те, що в межах цього кластера відображені як експериментальні моделі вивчення оксиліпінів, так і клінічно релевантні напрями досліджень. Така конфігурація пояснюється тим, що більшість функціональних властивостей оксиліпінів, включаючи їхню протизапальну й резолуційну активність, досліджується на

тваринних моделях, що й зумовлює спільну статистичну частоту поширення відповідних визначень. Отже, синій кластер виконує перехідну функцію між експериментальною біологією та медико-патофізіологічною практикою.

Систематизація наукових джерел у межах проведеного кластерного аналізу дала змогу окреслити основні наукові домени сучасних досліджень оксиліпінів, зокрема молекулярно-біохімічні механізми їхнього утворення (червоний кластер), біологічну універсальність дії в різних царствах живого (зелений кластер) та актуальні патофізіологічні контексти, у яких ці сполуки набувають особливого значення (синій кластер).

З огляду на структурну складність і високу чутливість печінкової тканини до змін ліпідного обміну, порушення оксиліпінового профілю може не лише відображати перебіг патологічних процесів, а й сприяти їхньому прогресуванню. У цьому контексті особливої ваги набуває аналіз оксиліпінів як потенційних біомаркерів ушкодження печінки, а також як мішеней для корекції при хронічних запальних і метаболічних захворюваннях гепатобіліарної зони. Зважаючи на зазначене, доцільним є детальніший розгляд сучасних уявлень про роль оксиліпінів у патогенезі, діагностиці та потенційній терапії захворювань печінки й жовчовивідних шляхів.

Висновки. Оксипіліни відіграють важливу роль у гепатобіліарній відповіді спортсменів на фізичні вправи, беручи участь у регуляції запалення, жовчоутворення, судинного тону та апоптозу. Умови хронічного тренувального стресу, зневоднення, білкового перевантаження та фармакологічного впливу зумовлюють дисбаланс між про- та протизапальними оксипілінами, що може свідчити про ранні ознаки гепатобіліарної дисфункції ще до змін лабораторних показників. Профіль оксипілінів має значний потенціал як чутливий біомаркер субклінічного ураження печінки та може бути використаний для оцінювання ефективності відновлення, індивідуалізації тренувального

навантаження й корекції метаболічної відповіді в умовах спортивної діяльності.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення ролі оксипілінів у регуляції функціонального стану гепатобіліарної системи спортсменів залежно від типу й інтенсивності фізичного навантаження. Особливо актуальним є визначення динаміки про- та протизапальних оксипілінів у різних фазах тренувального циклу та їх зв'язку з традиційними біохімічними маркерами печінки. Перспективним напрямом є застосування мультиомних підходів і неінвазивного моніторингу оксипілінового профілю для індивідуалізації тренувальних і відновлювальних програм.

Література

1. Akkiz H, Gieseler RK, Canbay A. Liver Fibrosis: From Basic Science towards Clinical Progress, Focusing on the Central Role of Hepatic Stellate Cells. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 18;25(14):7873. DOI: 10.3390/ijms25147873.
2. Alba MM, Ebright B, Hua B, Slarve I, Zhou Y, Jia Y et al. Eicosanoids and other oxylipins in liver injury, inflammation and liver cancer development. *Front Physiol.* 2023 Feb 2;14:1098467. DOI: 10.3389/fphys.2023.1098467.
3. Álvarez-Herms J. Summatory Effects of Anaerobic Exercise and a 'Westernized Athletic Diet' on Gut Dysbiosis and Chronic Low-Grade Metabolic Acidosis. *Microorganisms.* 2024 Jun 3;12(6):1138. DOI: 10.3390/microorganisms12061138.
4. Bagheri R, Kargarfard M, Sadeghi R, Scott D, Camera DM. Effects of 16 weeks of two different high-protein diets with either resistance or concurrent training on body composition, muscular strength and performance, and markers of liver and kidney function in resistance-trained males. *J Int Soc Sports Nutr.* 2023 Dec;20(1):2236053. DOI: 10.1080/15502783.2023.2236053.
5. Bagheri R, Shakibaei A, Camera DM, Sobhani V, Ghobadi H, Nazar E et al. Effects of 8 weeks of resistance training in combination with a high protein diet on body composition, muscular performance, and markers of liver and kidney function in untrained older ex-military men. *Front Nutr.* 2023 Jun 29;10:1205310. DOI: 10.3389/fnut.2023.1205310.
6. Benić A, Mikašinović S, Wensveen FM, Polić B. Activation of Granulocytes in Response to a High Protein Diet Leads to the Formation of Necrotic Lesions in the Liver. *Metabolites.* 2023 Jan 19;13(2):153. DOI: 10.3390/metabo13020153.
7. Calder PC. Eicosanoids. *Essays Biochem.* 2020 Sep 23;64(3):423-441. DOI: 10.1042/EBC20190083.
8. Cuthbertson DJ, Keating SE, Pugh CJA, Owen PJ, Kemp GJ, Umpleby M et al. Exercise improves surrogate measures of liver histological response in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Liver Int.* 2024 Sep;44(9):2368-2381. DOI: 10.1111/liv.15947.
9. Danese E, Salvagno GL, Tarperi C, Negrini D, Montagnana M, Festa L et al. Middle-distance running acutely influences the concentration and composition of serum bile acids: Potential implications for cancer risk? *Oncotarget.* 2017 Apr 18;8(32):52775-52782. DOI: 10.18632/oncotarget.17188.
10. Dyall SC, Balas L, Bazan NG, Brenna JT, Chiang N, da Costa Souza F et al. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions. *Prog Lipid Res.* 2022 Apr;86:101165. DOI: 10.1016/j.plipres.2022.101165.
11. Eckenstaler R, Ripberger A, Hauke M, Petermann M, Hemkemeyer SA, Schwedhelm E et al. A Thromboxane A₂ Receptor-Driven COX-2-Dependent Feedback Loop That Affects Endothelial Homeostasis and Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022 Apr;42(4):444-461. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.317380.
12. Frömel T, Naeem Z, Pirzoh L, Fleming I. Cytochrome P450-derived fatty acid epoxides and diols in angiogenesis and stem cell biology. *Pharmacol Ther.* 2022 Jun;234:108049. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.108049.
13. García-Giménez A, Pradas F, Lecina M, Ochiana N, Castellar-Otín C. Impact of Ad Libitum Hydration on Muscle and Liver Damage and Electrolyte Balance in Ultra-Trail Events: A Heatmap Analysis of Biomarkers and Event Characteristics-A Pilot Study. *Biology (Basel).* 2025 Jan 28;14(2):136. DOI: 10.3390/biology14020136.
14. Gong X, Guo C, Liu J, Li Z, Ruan J, Tang M, Gu J, Shi H. Unraveling cadmium-driven liver inflammation with a focus on arachidonic acid metabolites and TLR4/ IκBα/NF-κB pathway. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024 Nov 1;286:117177. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2024.117177.
15. Guo C, Zhang Y, Bai D, Zhen W, Ma P, Wang Z et al. Aspirin Eugenol Ester Alleviates Energy Metabolism Disorders by Reducing Oxidative Damage and Inflammation in the Livers of Broilers Under High-Stocking-Density Stress. *Int J Mol Sci.* 2025 Feb 21;26(5):1877. DOI: 10.3390/ijms26051877.
16. Hajjeh AA, Griffiths WJ, Wang Y, Finch AJ, O'Donnell VB. The Biosynthesis of Enzymatically Oxidized Lipids. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Nov 19;11:591819. DOI: 10.3389/fendo.2020.591819.
17. Hartling I, Cremonesi A, Osuna E, Lou PH, Lucchinetti E, Zaugg M et al. Quantitative profiling of inflammatory and pro-resolving lipid mediators in human adolescents and mouse plasma using UHPLC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med.* 2021 Jul 12;59(11):1811-1823. DOI: 10.1515/cclm-2021-0644.
18. Hateley C, Olona A, Halliday L, Edin ML, Ko JH, Forlano R et al. Multi-tissue profiling of oxylipins reveal a conserved up-regulation of epoxide:diol ratio that associates with white adipose tissue inflammation and liver steatosis in obesity. *EBioMedicine.* 2024 May;103:105127. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105127.
19. Hoffman MD. Proper Hydration During Ultra-endurance Activities. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2019 Mar;27(1):8-14. DOI: 10.1097/JSA.0000000000000229.
20. Huang YC, Cheng ML, Tang HY, Huang CY, Chen KM, Wang JS. Eccentric Cycling Training Improves Erythrocyte Antioxidant and Oxygen Releasing Capacity Associated with Enhanced Anaerobic Glycolysis and Intracellular Acidosis. *Antioxidants (Basel).* 2021 Feb 13;10(2):285. DOI: 10.3390/antiox1002028554.
21. Jia Y, Zhou Y, Lei Y, Zeng R, Wan Z, Li D et al. Independent and joint relationships of cardiorespiratory fitness and body mass index with liver fat content. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Nov;26(11):5087-5096. DOI: 10.1111/dom.15847.
22. Jurado-Fasoli L, Sanchez-Delgado G, Yang W, Osuna-Prieto FJ, Ortiz-Alvarez L, Kerkels E et al. Acute and long-term exercise differently modulate plasma levels of oxylipins, endocannabinoids, and their analogues in young sedentary adults: A sub-study and secondary analyses from the ACTIBATE randomized controlled-trial. *EBioMedicine.* 2022 Nov;85:104313. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104313.
23. Kahnt AS, Schebb NH, Steinhilber D. Formation of lipoxins and resolvins in human leukocytes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2023 Jun;166:106726. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106726.
24. Kampschulte N, Kirchhoff R, Löwen A, Schebb NH. Deducing formation routes of oxylipins by quantitative multiple heart-cutting achiral-

- chiral 2D-LC-MS. *J Lipid Res.* 2024 Dec;65(12):100694. DOI: 10.1016/j.jlr.2024.100694.
25. Kawashima K, Andreato F, Beccaria CG, Iannacone M. Priming and Maintenance of Adaptive Immunity in the Liver. *Annu Rev Immunol.* 2024 Jun;42(1):375-399. DOI: 10.1146/annurev-immunol-090122-041354.
26. Khatrri P, Neupane A, Sapkota SR, Bashyal B, Sharma D, Chhetri A et al. Strenuous Exercise-Induced Tremendously Elevated Transaminases Levels in a Healthy Adult: A Diagnostic Dilemma. *Case Reports Hepatol.* 2021 Mar 10;2021:6653266. DOI: 10.1155/2021/6653266.
27. Kim CY, Johnson H, Peltier S, Spitalnik SL, Hod EA, Francis RO et al. Deuterated Linoleic Acid Attenuates the RBC Storage Lesion in a Mouse Model of Poor RBC Storage. *Front Physiol.* 2022 Apr 26;13:868578. DOI: 10.3389/fphys.2022.868578.
28. Kohli P, Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *Br J Pharmacol.* 2009 Oct;158(4):960-71. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00290.x.
29. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol.* 2023 Jan;29(1):77-98. DOI: 10.3350/cmh.2022.0237.
30. Liakh I, Pakiet A, Sledzinski T, Mika A. Methods of the Analysis of Oxylipins in Biological Samples. *Molecules.* 2020 Jan 15;25(2):349. DOI: 10.3390/molecules25020349.
31. Liput KP, Lepczyński A, Ogluska M, Nawrocka A, Polawska E, Grzesiak A et al. Effects of Dietary n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty Acids in Inflammation and Cancerogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6965. DOI: 10.3390/ijms22136965.
32. Liu K, Wang H, Yu SJ, Tu GW, Luo Z. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021 Apr;9(7):597. DOI: 10.21037/atm-20-4895.
33. Luti S, Modesti A, Modesti PA. Inflammation, Peripheral Signals and Redox Homeostasis in Athletes Who Practice Different Sports. *Antioxidants (Basel).* 2020 Oct 30;9(11):1065. DOI: 10.3390/antiox9111065.
34. Mahajan P, Palkar M, Pingili RB. Drug reactive metabolite-induced hepatotoxicity: a comprehensive review. *Toxicol Mech Methods.* 2024 Jul;34(6):607-627. DOI: 10.1080/15376516.2024.2332613.
35. Mehrotra P, Maschalidi S, Boeckaerts L, Maueröder C, Tixeira R, Pinney J et al. Oxylipins and metabolites from pyroptotic cells act as promoters of tissue repair. *Nature.* 2024 Jul;631(8019):207-215. DOI: 10.1038/s41586-024-07585-9.
36. Mizokami T, Suzuki K. Involvement of neutrophils and macrophages in exhaustive exercise-induced liver, kidney, heart, and lung injuries. *Exerc Immunol Rev.* 2024;30:49-62.
37. Molina-Molina E., Baccetto R.L., Wang D., de Bari O., Krawczyk M., Portincasa P. Exercising the hepatobiliary-gut axis. The impact of physical activity performance. *Eur J Clin Invest.* 2018 Aug;48(8):e12958. DOI: 10.1111/eci.12958.
38. Norlander AE, Peebles RS. Prostaglandin I2 and T Regulatory Cell Function: Broader Impacts. *DNA Cell Biol.* 2021;40(10):1231-1234. DOI: 10.1089/dna.2021.0515.
39. Nummela A, Laaksonen L, Scheinin A, Kaisti K, Vahlberg T, Neuvonen M, Valli K, Revonsuo A, Perola M, Niemi M, Scheinin H, Laitio T. Circulating oxylipin and bile acid profiles of dexmedetomidine, propofol, sevoflurane, and S-ketamine: a randomised controlled trial using tandem mass spectrometry. *BJA Open.* 2022 Dec 12;4:100114. DOI: 10.1016/j.bjao.2022.100114.
40. Pan Y, Hatano A, Ohno S, Morita K, Kokaji T, Bai Y et al. Time and dose selective glucose metabolism for glucose homeostasis and energy conversion in the liver. *NPJ Syst Biol Appl.* 2024;10(1):107. DOI: 10.1038/s41540-024-00437-2.
41. Panigrahy D, Gilligan MM, Serhan CN, Kashfi K. Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine. *Pharmacol Ther.* 2021 Nov;227:107879. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107879.
42. Paoli A. The Influence of Physical Exercise, Ketogenic Diet, and Time-Restricted Eating on De Novo Lipogenesis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2025 Feb 13;17(4):663. DOI: 10.3390/nu17040663.
43. Parchem K, Letsiou S, Petan T, Oskolkova O, Medina I, Kuda O et al. Oxylipin profiling for clinical research: Current status and future perspectives. *Prog Lipid Res.* 2024 Jul;95:101276. DOI: 10.1016/j.plipres.2024.101276.
44. Puccini SJ, Healy CL, Harsch BA, Ahmed AR, Shearer GC, O'Connell TD. A Cell Autonomous Free fatty acid receptor 4 – ChemR23 Signaling Cascade Protects Cardiac Myocytes from Ischemic Injury. *bioRxiv [Preprint].* 2025 Jan 6;2024.11.26.625260. DOI: 10.1101/2024.11.26.625260.
45. Sahoo G, Samal D, Khandayataray P, Murthy MK. A Review on Caspases: Key Regulators of Biological Activities and Apoptosis. *Mol Neurobiol.* 2023 Oct;60(10):5805-5837. DOI: 10.1007/s12035-023-03433-5.
46. Signini EF., Nieman DC., Silva CD., Sakaguchi CA., Catai AM. Oxylipin Response to Acute and Chronic Exercise: A Systematic Review. *Metabolites.* 2020 Jun 25;10(6):264. DOI: 10.3390/metabo10060264.
47. Stenvik HÅ, Hansen TV. The biosynthetic pathways of the protectins. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2023 Dec;169:106787. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106787.
48. Tong L, Qiu J, Xu Y, Lian S, Xu Y, Wu X. Programmed Cell Death in Rheumatoid Arthritis. *J Inflamm Res.* 2025;18:2377-2393. DOI: 10.2147/JIR.S499345.
49. Trostchansky A, Wood I, Rubbo H. Regulation of arachidonic acid oxidation and metabolism by lipid electrophiles. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2021 Feb;152:106482. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2020.106482.
50. Villa-Martínez E, López-Vaquera SR, Alvarado-Coutiño LK, Gámez-Méndez AM, Ríos A, Escalante B. Thromboxane-dependent coronary vasoconstriction in obese mice: Role of peroxynitrite. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2022 Jun;160:106631. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2022.106631.
51. Wang YP, Zhang RQ, Li N, Wang QS, Yu K, Fan M et al. The involvement and possible targeting of cardiolipins degradation and disturbed linoleic acid metabolism in cardiac atrophy under cancer cachexia. *Eur J Pharmacol.* 2024 Dec 15;985:177108. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.177108.
52. Warner D, Vatsalya V, Zirnheld KH, Warner JB, Hardesty JE, Umhau JC, McClain CJ, Maddipati K, Kirpich IA. Linoleic Acid-Derived Oxylipins Differentiate Early Stage Alcoholic Hepatitis From Mild Alcohol-Associated Liver Injury. *Hepatol Commun.* 2021 Feb 9;5(6):947-960. DOI: 10.1002/hep4.1686.
53. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 1;24(11):9647. DOI: 10.3390/ijms24119647.
54. Wiley CD, Sharma R, Davis SS, Lopez-Dominguez JA, Mitchell KP, Wiley S et al. Oxylipin biosynthesis reinforces cellular senescence and allows detection of senolysis. *Cell Metab.* 2021;33(6):1124-1136.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.03.008.
55. Yan B, Ai Y, Sun Q, Ma Y, Cao Y, Wang J et al. Membrane Damage during Ferroptosis Is Caused by Oxidation of Phospholipids Catalyzed by the Oxidoreductases POR and CYB5R1. *Mol Cell.* 2021 Jan 21;81(2):355-369.e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.11.024.
56. Yu X, Wang J, Wang T, Song S, Su H, Huang H, Luo P. Ellagic acid-enhanced biocompatibility and bioactivity in multilayer core-shell gold nanoparticles for ameliorating myocardial infarction injury. *J Nanobiotech.* 2024;22(1):554.
57. Zhang N, Harsch B, Zhang MJ, Gyberg DJ, Stevens JA, Wagner BM et al. FFAR4 regulates cardiac oxylipin balance to promote inflammation resolution in HFpEF secondary to metabolic syndrome. *J Lipid Res.* 2023 Jun;64(6):100374. DOI: 10.1016/j.jlr.2023.100374.
58. Zhang Y, Qi Y, Huang S, Jiang X, Xiao W, Wang L et al. Role of ER Stress in Xenobiotic-Induced Liver Diseases and Hepatotoxicity. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Nov 4;2022:4640161. DOI: 10.1155/2022/4640161.
59. Zhou Z, Chen C, Teo EC, Zhang Y, Huang J, Xu Y, Gu Y. Intracellular Oxidative Stress Induced by Physical Exercise in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel).* 2022 Sep 4;11(9):1751. DOI: 10.3390/antiox11091751.

ORCID 0000-0002-8054-0108, lukjantseva@gmail.com

ORCID 0000-0001-5239-3270, Goncharenko.ihor@gmail.com

ORCID 0000-0002-0838-8893, vsosnovskij099@gmail.com

ORCID 0000-0002-8833-3269, sergey.malyuga@gmail.com

ORCID 0009-0005-2641-9947, mariya.petrushchenkova@gmail.com

Надійшла 21.05.2025

Прийнята 08.06.2025

Опублікована 10.09.2025