

ISSN 2521-1455

ISSN 2523-4250

Art of Medicine

A close-up photograph of a doctor's hands holding a black stethoscope. The doctor is wearing a white lab coat. The background is a light teal color with a faint geometric pattern of overlapping hexagons.

№2(34) квітень-червень, 2025

Міністерство охорони здоров'я України
Івано-Франківський національний медичний університет



“Art of Medicine”

Науково-практичний журнал
№ 2 (34) квітень - червень, 2025 року

Категорія Б

Журнал внесений до: Google Scholar,
"Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine

Засновник та видавець:
Івано-Франківський
національний
медичний університет
ідентифікатор в Реєстрі суб'єктів
у сфері медіа -
R30-02985 R40-02979



Шеф-редактор: Яцишин Р.І.
Науковий редактор: Вакалюк І.П.

Головний редактор:
Стецьків А.О.

Редакційна колегія:

Андрійчук О.Я., Дудник В.М., Ерстенюк Г.М.,
Кошовий О.М, Ожоган З.Р., Федоров С.В.

Виходить чотири рази на рік

Рекомендовано Вченою радою
Івано-Франківського національного
медичного університету
МОЗ України
Протокол № 6 від 30.05.2017 р.

Журнал включений до Переліку
наукових фахових видань України, в
яких можуть публікуватися
результати дисертаційних робіт
за спеціальностями:
221- Стоматологія, 222-Медицина,
227-Фізична терапія, ерготерапія,
228-Педіатрія
(Наказ МОН України № 1301
від 15.10.2019 року),
226- Фармація та промислова фармація
(Наказ МОН України № 1309
від 25.10.2023 року).

Адреса редакції:
Україна, 76018
м. Івано-Франківськ,
вул. Галицька 2,
Івано-Франківський національний
медичний університет

Телефон: (0342) 53-32-95;
(0342) 53-79-84.
Факс: (03422) 2-42-95
www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua

Розповсюджується в Україні
та закордоном.

Мови публікації: українська, англійська

Редакційна рада:

Александрук О.Д. (Івано-Франківськ)
Антонів Р.Р. (Івано-Франківськ)
Бакалюк Т.Г. (Тернопіль)
Біда В.І. (Київ)
Бобрикович О.С. (Івано-Франківськ)
Болдіжар П.О. (Ужгород)
Борисенко В.В. (Харків)
Василок Н.В. (Івано-Франківськ)
Василок С.М. (Івано-Франківськ)
Вітовський Р.М. (Київ)
Геник Н.І. (Івано-Франківськ)
Георгіяц В.А. (Харків)
Георгіяц М. А. (Харків)
Годлевська Н.А. (Вінниця)
Голод Н.Р. (Івано-Франківськ)
Голоток В.В. (Івано-Франківськ)
Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)
Гриб В.А. (Івано-Франківськ)
Гудзь Н.І. (Львів)
Денисенко О.І. (Чернівці)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)
Дяків І.В. (Івано-Франківськ)
Журавівська О.Я. (Івано-Франківськ)
Кіндратов Е.О. (Івано-Франківськ)
Ілащук Т.О. (Чернівці)
Ільїна Т.В. (Івано-Франківськ)
Ковалишин Т.М. (Івано-Франківськ)
Козань Н.М. (Івано-Франківськ)
Колісник С.В. (Харків)
Колоскова О.К. (Чернівці)
Король Д.М. (Полтава)
Кочерга З.Р. (Івано-Франківськ)
Крижанівська А.С. (Івано-Франківськ)
Кузенко О.Й. (Івано-Франківськ)
Купновицька-Сабадош М.Ю.
(Івано-Франківськ)
Куцик Р.В. (Івано-Франківськ)

Кухтенко О.С. (Харків)
Лембрик І.С. (Івано-Франківськ)
Лісецька І.О. (Івано-Франківськ)
Лутковський Р.А. (Вінниця)
Максим'юк В.В. (Чернівці)
Махлинець Н.П. (Івано-Франківськ)
Мельник І.В. (Івано-Франківськ)
Мельник Д.О. (Івано-Франківськ)
Мельничук Г.М. (Івано-Франківськ)
Нестерак Р.В. (Івано-Франківськ)
Нестерчук Н.С. (Рівне)
Олексюк Л.І. (Івано-Франківськ)
Остафійчук С.О. (Івано-Франківськ)
Палійчук І.В. (Івано-Франківськ)
Попович В.І. (Івано-Франківськ)
Припула В.П. (Київ)
Пустовойт М.М. (Івано-Франківськ)
Пюрик В.П. (Івано-Франківськ)
Рожко М.М. (Івано-Франківськ)
Сабадош Р.В. (Івано-Франківськ)
Саволок С.І. (Київ)
Сенчій В.М. (Івано-Франківськ)
Середюк Н.М. (Івано-Франківськ)
Трутяк Р.І. (Львів)
Чупахіна С.В. (Івано-Франківськ)
Юрчишин О.І. (Івано-Франківськ)
Шипіцина О.В. (Вінниця)
Якубовська І.О. (Івано-Франківськ)
Ain Raal (Естонія)
Katarzhyna Walicka-Cupryś (Польща)
Leroy Joel (В'єтнам)
Maria Teresa Mingo-Gomez (Іспанія)
Melnitchouk Nelya (Бостон, США)
Sandra Jimenez Del Barrio (Іспанія)
Tomasz Kulpok-Bagiński (Польща)
Viliam Donic (Словачія)
Marino Marco Vito (Італія)

Відповідальний секретар

Косташук Т.З.

Редактори:
Відповідальні редактори:

Личук С. В., Дубина Н.М.
Пачків М.А., Деніна Р.В.

The Ministry of Health Care of Ukraine
Ivano-Frankivsk National Medical University



“Art of Medicine”

scientific and practical journal

№ 2 (34) April - June, 2025

Category B

The journal is included in: Google Scholar, “Scientific Periodicals of Ukraine” the Vernadsky National Library of Ukraine

Founder and publisher:
Ivano-Frankivsk National
Medical University

Editorial Director: R.I. Yatsyshyn **Editor-in-Chief:** A.O. Stetskiy
Science Editor: I.P. Vakaliuk

Certificate of state registration

R30-02985 R40-02979

Approved for publication by the
Scientific Council of
Ivano-Frankivsk National
Medical University
the Protocol № 6 from 30.05.2017

The Journal is on the List of
Specialized Editions in which the
main results of scientific research
are allowed to be published.

The main specialities are:

221 - Dentistry,

222 – Medicine,

227 – Physical therapy,
ergotherapy,

228 – Pediatrics

(The Order of Ministry of Educa-
tion and Science of Ukraine of
15.10.2019 №1301)

226 - Pharmacy, Industrial Phar-
macy

(The Order of Ministry of Educa-
tion and Science of Ukraine of
25.10.2023 №1309)

Editorial Office Address:

Ivano-Frankivsk National Medical
University

Halytska Street, 2

Ivano-Frankivsk

76018 Ukraine

Tel: (0342) 53-32-95;

(0342) 53-79-84.

Fax: (03422) 2-42-95

www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua

Editorial Board:

O.Ya. Andriichuk, V. M. Dudnyk, G.M. Ersteniuk,
O.M. Koshovyi, Z.R. Ozhohan, S.V. Fedorov

Associate Editors:

O.D. Aleksandruk (Ivano-Frankivsk)

R.R. Antoniv (Ivano-Frankivsk)

T.G. Bakaliuk (Ternopil)

V.I. Bida (Kyiv)

V.B. Borisenko (Kharkiv)

P.O. Boldizhar (Uzhhorod)

O.S. Bobrykovich (Ivano-Frankivsk)

O.I. Denysenko (Chernivtsi)

I.V. Diakiv (Ivano-Frankivsk)

O.M. Didushko (Ivano-Frankivsk)

N.V. Vasyliuk (Ivano-Frankivsk)

S.M. Vasyliuk (Ivano-Frankivsk)

R.M. Vitovskii (Kyiv)

V.A. Georgiyants (Kharkiv)

M.A. Georgiyants (Kharkiv)

N.I. Henyk (Ivano-Frankivsk)

N.A. Godlevskaya (Vinnitsya)

N.R. Golod (Ivano-Frankivsk)

V.V. Holotyuk (Ivano-Frankivsk)

N.I. Hudz (Lviv)

V.A. Hryb (Ivano-Frankivsk)

A.R. Hrytsyk (Ivano-Frankivsk)

O.Ya. Zhurakivska (Ivano-Frankivsk)

E.O. Kindrativ (Ivano-Frankivsk)

T.O. Ilashchuk (Chernivtsi)

T.V. Ilina (Ivano-Frankivsk)

T.M. Kovalyshyn (Ivano-Frankivsk)

N.M. Kozan (Ivano-Frankivsk)

Z.R. Kocherha (Ivano-Frankivsk)

D.M. Korol (Poltava)

O.K. Koloskova (Chernivtsi)

S.V. Kolisnyk (Kharkiv)

A.Ye. Kryzhanivska

(Ivano-Frankivsk)

M.Yu. Kupnovytska-Sabadosh

(Ivano-Frankivsk)

R.V. Kutsyk (Ivano-Frankivsk)

O.Y. Kuzenko (Ivano-Frankivsk)

O.S. Kukhtenko (Kharkiv)

I.S. Lembryk (Ivano-Frankivsk)

I.O. Lisetska (Ivano-Frankivsk)

R.A. Lutkovskiy (Vinnitsya)

V.V. Maksymyuk (Chernivtsi)

N.P. Makhlynets (Ivano-Frankivsk)

I.V. Melnyk (Ivano-Frankivsk)

D.O. Melnyk (Ivano-Frankivsk)

H.M. Melnychuk (Ivano-Frankivsk)

N.E. Nesterchuk (Rivne)

R.V. Nesterak (Ivano-Frankivsk)

I.V. Paliichuk (Ivano-Frankivsk)

V.P. Pyuryk (Ivano-Frankivsk)

M. M. Pustovoyt (Ivano-Frankivsk)

V.P. Prytula (Kyiv)

V.I. Popovych (Ivano-Frankivsk)

M.M. Rozhko (Ivano-Frankivsk)

S.O. Ostafijchuk (Ivano-Frankivsk)

L.I. Oleksiuk (Ivano-Frankivsk)

S.I. Savoliuk (Kyiv)

R.V. Sabadosh (Ivano-Frankivsk)

N.M. Seredyuk (Ivano-Frankivsk)

V. M. Senchii (Ivano-Frankivsk)

O.V. Shypitsina (Vinnitsya)

R.I. Trutiak (Lviv)

S. V. Chupakhina (Ivano-Frankivsk)

I.O. Yakubovska (Ivano-Frankivsk)

O.I. Yurchyshyn (Ivano-Frankivsk)

Ain Raal (Estonia)

Katarzhyna Walicka-Cupryś (Poland)

Leroy Joel (Vietnam)

Maria Teresa Mingo-Gomez (Spain)

Melnitchouk Nelya (Boston, USA)

Sandra Jimenez Del Barrio (Spain)

Tomasz Kulpok-Bagiński (Poland)

Viliam Donic (Slovakia)

Marino Marco Vito (Italy)

Responsible Secretary: T.Z. Kostashchuk

Editors: S.V. Lychuk, N.M. Dubyna

Managing Editors: M. A. Pachkiv, R.V. Denina

ЗМІСТ
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**БІОМЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
ВАРИКОЗНО ЗМІНЕНИХ ПРИТОК
САФЕНОВИХ ВЕН**

О.Ю. Атаманиук, В.А. Царук

**ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ ЧАСТКОВИХ
ДЕФЕКТІВ ЗОВНІШНЬОГО ВУХА
ТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ**Р.Л. Бохонко, В.С. Савчин, Н.В. Тузюк,
С.Б. Файдула**ВИВЧЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ОРТОПЕ-
ДИЧНОМУ ЛІКУВАННІ НЕЗНІМНИМИ
КОНСТРУКЦІЯМИ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ У
ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ЗУБНОГО
РЯДУ У ФРОНТАЛЬНІЙ ДІЛЯНЦІ**

З.В. Василик, М.М. Рожко

**ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE
SPERMATOGENIC EPITHELIUM OF THE
TESTES OF YOUNG RATS WITH EXPERI-
MENTAL DIABETES MELLITUS**

I.-A.V. Kondrat

**ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ МІКРО- ТА
МАКРОЕЛЕМЕНТІВ *PENTAPHYLLOIDES
FRUTICOSA* (L.) O. SCHWARZ (*DASIPHORA
FRUTICOSA* (L.) RYBD.)**

Т.З. Косташук, А.Р. Грицик

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ГЕСТАЦІЙНИМ
ЗБІЛЬШЕННЯМ МАСИ ТІЛА
І ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПІД
ЧАС ВАГІТНОСТІ**О.М. Куса, Т.Б. Сніжко, Н.І. Генік, І.В. Кравчук,
Н.В. Дрогомирецька, Ю.Б. Моцюк, О.В. Нейко**БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ МІНЕРАЛЬНОЇ
ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У
КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН
ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ**

В.М. Лучинський, Ю.І. Лучинська

**ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ
ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ МІОКА-
РДА НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО НИЗЬКОІНТЕ-
НСИВНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ
СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ
СЕРЦЯ РІЗНИХ СЦЕНАРІЇВ**

Н.Р. Малініна, С.В. Федоров

CONTENTS
ORIGINAL ARTICLES**BIOMECHANICAL PROPERTIES OF
VARICOSE TRIBUTARIES**

O.Yu. Atamaniuk, V.A. Tsaruk

**SURGICAL CORRECTION OF PARTIAL
DEFECTS OF THE EXTERNAL EAR OF
TRAUMATIC GENESIS**R.L. Bokhonko, V.S. Savchyn, N.V. Tuzyuk,
S.B. Faydula**STUDY OF COMPLICATIONS DURING OR-
THOPAEDIC TREATMENT WITH THE
FIXED DENTURES IN PATIENTS WITH
DENTITION DEFECTS IN THE FRONTAL
AREA**

Z.V. Vasylyk, M.M. Rozhko

**ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE
SPERMATOGENIC EPITHELIUM OF THE
TESTES OF YOUNG RATS WITH EXPERI-
MENTAL DIABETES MELLITUS**

I.-A.V. Kondrat

**RESEARCH OF THE COMPOSITION OF
MICRO- AND MACRO-ELEMENTS OF
PENTAPHYLLOIDES FRUTICOSA (L.) O.
SCHWARZ (*DASIPHORA FRUTICOSA* (L.)
RYBD.)**

T.Z. Kostashchuk, A.R. Grytskyk

**RELATIONSHIP BETWEEN GESTATIONAL
WEIGHT GAIN AND HYPERTENSIVE
DISORDERS IN PREGNANCY**O.M. Kusa, T.B. Snizhko, N.I. Henyk,
I.V. Kravchuk, N.V. Drohomyretska,
Yu.B. Motsiuk, O.V. Neyko**BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE MIN-
ERAL DENSITY IN THE BLOOD OF EXPERI-
MENTAL ANIMALS WITH MODELED OS-
TEOPOROSIS**

V.M. Luchynskyi, Iu.I. Luchynska

**INFLUENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY
LIVER DISEASE ON STRUCTURAL AND
FUNCTIONAL PARAMETERS OF MYOCAR-
DIUM IN THE SETTING OF CHRONIC LOW-
INTENSITY INFLAMMATION IN PATIENTS
WITH STABLE CORONARY ARTERY DIS-
EASE OF DIFFERENT SCENARIOS**

N.R. Malinina, S.V. Fedorov

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПІД ВПЛИВОМ S (-) АМЛОДИПІНУ ТА НЕБІВОЛОЛУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

В.Н. Середюк, І.П. Вакалюк, Н.М. Середюк,
Р.В. Деніна, Я.Л. Ванджура, М.А. Пачків,
О.І. Бабенко

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛУ У СКЛАДІ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

У.Б. Сікорин, Н.І. Рушчак, А.О. Стецьків

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L – АРГІНІНУ (АРГІНІНУ ГІДРОХЛОРИДУ) ТА КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА COVID-19 ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

З.Р. Тилишчак, О.Я. Пришляк

ВІДНОВЛЕННЯ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ АМПУТАЦІЙ: УКРАЇНСЬКИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРОТЕЗУВАННЯ ТА ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Т.М. Ткачук, І.С. Сахарук, І.І. Курасевич

ВИКОРИСТАННЯ ПРОГРАМНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ОБ'ЄМІВ ЗАЛИШКОВИХ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ ПІСЛЯ ЕНДОДОНТИЧНОГО ВТРУЧАННЯ

В.В. Федорюк, М.М. Рожко

ВПЛИВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ L-АРГІНІН-NO У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ

О.П. Хаврона, Л.П. Білецька, М.Ю. Ключішта

МЕДИЧНА ОСВІТА

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІН «ЕТИКА ТА ДЕОНТОЛОГІЯ У ФАРМАЦІЇ» ТА «ВСТУП У ФАРМАЦІЮ» У ПІДГОТОВЦІ МАЙБУТНІХ ФАРМАЦЕВТІВ

І.П. Стечишин, Л.І. Будняк, С.Б. Чернецька

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ОРТОПЕДИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НИЗЬКИМИ КЛІНІЧНИМИ КОРОНКАМИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОНСТРУКЦІЙ З ДИОКСИДУ ЦИРКОНУ

А.В. Бібен, З.Р. Ожоган, М.І. Кирилюк,
О.В. Шутак, Л.В. Мізіук, В.З. Обідняк,
О.Р. Заяць, П.З. Ожоган, І.В. Виклюк

DYNAMICS OF INDICATORS OF ENDOTHELIAL FUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF S (-) AMLODIPINE AND NEBIVOLOL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE

V.N. Seredyuk, I.P. Vakalyuk, N.M. Seredyuk,
R.V. Denina, Y.L. Vanjura, M.A. Pachkiv,
O.I. Babenko

PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF PYRAZOLE DERIVATIVES IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

U.B. Sikoryn, N.I. Rushchak, A.O. Stetskiv

EFFECTIVENESS OF THE COMBINED USE OF L-ARGININE (ARGININE HYDROCHLORIDE) AND QUERCETIN IN COVID-19 PATIENTS WITH COMMON TYPE 2 DIABETES

Z.R. Tylishchak, O.Ya. Pryshliak

RESTORATION OF MOTOR ACTIVITY IN PATIENTS AFTER AMPUTATIONS: UKRAINIAN EXPERIENCE IN THE USE OF PROSTHETICS AND PHYSICAL THERAPY

T.M. Tkachuk, I.S. Sakharuk, I.I. Kurasevych

USE OF SOFTWARE FOR DETERMINATION OF THE VOLUMES OF RESIDUAL DENTAL HARD TISSUES AFTER ENDODONTIC INTERVENTION

V.V. Fedoriuk, M.M. Rozhko

THE IMPACT OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES ON THE FUNCTIONING OF THE L-ARGININE-NO SYSTEM IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O.P. Khavrona, L.P. Biletska, M.Yu. Kliushta

MEDICAL EDUCATION

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE TEACHING OF THE DISCIPLINES «ETHICS AND DEONTOLOGY IN PHARMACY» AND «INTRODUCTION TO PHARMACY» IN THE TRAINING OF FUTURE PHARMACISTS

I.P. Stechyshyn, L.I. Budniak, S.B. Chernetska

LITERATURE REVIEW

ORTHOPEDIC TREATMENT OF PATIENTS WITH LOW CLINICAL CROWNS USING ZIRCONIUM DIOXIDE STRUCTURES

A.V. Biben, Z.R. Ozhohan, M.I. Kyrlyuk,
O.V. Shutak, L.V. Miziuk, V.Z. Obidniak,
O.R. Zayat, P.Z. Ozhohan, I.V. Vykliuk

**ШТУЧНИЙ ІНТЕЛЕКТ У СУЧАСНІЙ
СТОМАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

О.І. Бульбук, О.В. Бульбук, О.В. Шутак,
Ю.І. Сухоребський

**МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД ДО
ЛІКУВАННЯ БОЙОВИХ ТРАВМ: ІНТЕГРА-
ЦІЯ ФІЗИЧНОЇ ТА ПСИХОЛОГІЧНОЇ РЕА-
БІЛІТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

А.В. Кульматицький, І.С. Клименко,
О.В. Ковальчук

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
ПЕРВИННОГО НЕАЛКОГОЛЬНОГО
СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА НАЯВНОСТІ
КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЖОВЧНОГО
МІХУРА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

О.Ю. Фофанова, В.В. Феденько, З.Я. Гурик,
Е.О. Кіндратів, І.Г. Лаб'як

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

**HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH C1-INH
DEFICIENCY IN A UKRAINIAN FAMILY
(CASE REPORT)**

V.V. Khodan

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

**ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MODERN
DENTISTRY (LITERATURE REVIEW)**

O.I. Bulbuk, O.V. Bulbuk, O.V. Shutak,
Y.I. Sykhorebskyi

**MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE
TREATMENT OF COMBAT TRAUMA:
INTEGRATION OF PHYSICAL AND
PSYCHOLOGICAL REHABILITATION
(LITERATURE REVIEW)**

A.V. Kulmatytskyi, I.S. Klymenko,
O.V. Kovalchuk

**CLINICAL-MORPHOLOGICAL ASPECTS
OF PRIMARY NON-ALCOHOLIC
STEATOLIVER DISEASE IN THE PRESENCE OF
COMORBID GALLBLADDER PATHOLOGY
(LITERATURE REVIEW)**

O.Yu. Fofanova, V.V. Fedenko, Z.Ya. Huryk,
E.A. Kindrativ, I.H. Labyak

CLINICAL CASES

**HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH C1-INH
DEFICIENCY IN A UKRAINIAN FAMILY
(CASE REPORT)**

V.V. Khodan

AUTHOR GUIDELINES

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.6

УДК (620.17+616.14):616.147.3-007.64

**БІОМЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВАРИКОЗНО ЗМІНЕНИХ
ПРИТОК САФЕНОВИХ ВЕН**

О.Ю. Атаманюк, В.А. Царук

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургії післядипломної освіти та урології, м. Івано-Франківськ, Україна**ORCID ID: 0000-0002-6400-6896, Scopus ID: 58503151400, e-mail: atamanyuk.oleg5@gmail.com**ORCID ID: 0009-0005-6967-6820, e-mail: tsaruk8883@ukr.net*

Резюме. Метою дослідження було покращити діагностику патологічних змін приток сафенових вен у пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок шляхом дослідження їх біомеханічних властивостей. Для реалізації поставленої мети обстежено 76 пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок клінічного класу С2 за класифікацією CEAP. Разом зі стандартизованим передопераційним ультразвуковим картуванням прицільно вимірювали діаметр й товщину стінки приток сафенових вен нижніх кінцівок та фіксували наявність у них рефлюксу. Після проведеної мініфлебектомії біомеханічні властивості міцності венозної стінки оцінювали на спеціально сконструйованому пристрої шляхом уніаксіального тесту на розрив. Середній діаметр приток становив $4,81 \pm 1,5$ мм, товщина стінки – $0,24 \pm 0,1$ мм, а середня міцність – $5,63 \pm 3,31$ Н. У 16 пацієнтів (21,1 %) досліджено вени, видалені із зовнішньої поверхні стегна, та у такої ж кількості – із зовнішньої поверхні гомілки, у 20 хворих (26,3 %) досліджено вени із внутрішньої поверхні стегна та у 24 осіб (31,6 %) – із внутрішньої поверхні гомілки. Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між товщиною стінки досліджуваних вен і її міцністю ($r = 0,76$) та помірний зв'язок між діаметром і міцністю ($r = 0,48$). Виявлено статистично значущу різницю показників міцності залежно від анатомічної локалізації вен: найвищі параметри міцності зафіксовано у венах медіальної поверхні гомілки ($8,63 \pm 4,06$ Н) та стегна ($6,64 \pm 1,56$ Н), найнижчі у венах латеральної поверхні гомілки ($4,11 \pm 1,53$ Н) та стегна ($2,65 \pm 0,69$ Н) ($p = 0,0021$). Отримані результати підтверджують можливість використання ультразвукових параметрів (товщина та діаметр) як неінвазивні критерії оцінки міцності венозної стінки приток сафенових вен. Результати дослідження підкреслюють необхідність оцінки морфофункціонального стану приток поряд з основними сафеновими венами для персоналізації підходів до лікування пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок.

Ключові слова: варикозна хвороба, притоки сафенових вен, біомеханічні властивості, динамометрія.

Вступ. Варикозна хвороба нижніх кінцівок (ВХНК) є одним із найпоширеніших захворювань, що вражає мільйони людей у всьому світі [1]. Зміна венозної гемодинаміки запускає каскад патогенетичних процесів, що приводять до структурних та функціональних змін стінки вен нижніх кінцівок, які проявляються широким спектром клінічних симптомів. Варикозна трансформація венозної системи нижніх кінцівок є джерелом дискомфорту, болю, набряку, тромбозу, кровотечі та виразок, що призводить до негативного впливу на фізичні, психологічні та соціальні компоненти якості життя аж до втрати працездатності та розвитку інвалідності [2].

Біомеханіка стінки вени насамперед визначається поведінкою колагену й еластину та активністю гладком'язових клітин. Еластичні волокна забезпечують пружність вени при зниженні тиску, тоді як колаген виявляє високу міцність при навантаженні. У пацієнтів з ВХНК змінюється склад волокон позаклітинного матриксу: знижений вміст колагену III типу заміщується патологічним колагеном типу I, а еластинові волокна різко зменшуються та стають фрагментованими й дезорганізованими, що зменшує здатність вени розтягуватися під тиском [3].

Для вивчення біомеханічних властивостей венозної стінки використовують низку методів, серед яких уніаксіальне та біаксіальне дослідження на

розтягнення, трубчасті інфляційні тести та мультирівневе моделювання структури стінки вени із врахуванням взаємодії колагенових і еластичних волокон. Уніаксіальні тести проводяться шляхом поступового осьового розтягнення зразків вени до виникнення розриву, що дає змогу визначити міцність, граничну напругу та деформацію. Водночас при трубчастому інфляційному тесті відрізок вени закріплюють у камерній системі, подають внутрішній тиск і будують криву «тиск-діаметр». Комбінація цих методів дозволяє відтворити біомеханічну поведінку як здорової, так і варикозно зміненої вени [4]. Однак, основну увагу в більшості досліджень приділено стовбуру великої або малої підшкірної вени, тимчасом як варикозно змінені притоки сафенових вен залишаються не достатньо вивченими.

Мета дослідження – покращити діагностику патологічних змін приток сафенових вен у пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок шляхом дослідження їх біомеханічних властивостей.

Об'єкт і методи дослідження. Для реалізації поставленої мети на клінічній базі кафедри хірургії післядипломної освіти та урології – ТОВ «Медичний центр «Доктор Царук», упродовж 2024 року проведено дослідження варикозно змінених венозних сегментів приток сафенових вен у 76 пацієнтів із ВХНК клінічного класу С2 відповідно до класифікації CEAP

[5]. Перед операцією проводили ультразвукове сканування венозної системи нижніх кінцівок на апараті Versana Active (GE Healthcare, США). Поруч зі стандартизованим передопераційним картуванням прищільно вимірювали діаметр і товщину стінки приток сафенових вен та фіксували наявність у них рефлюксу. Ми висунули гіпотезу, що міцність венозної стінки відрізняється залежно від локалізації приток сафенових вен на нижній кінцівці, для підтвердження чи

спростування якої вирішили розподілити нижню кінцівку на умовні чотири ділянки, зокрема зовнішню та внутрішню поверхню стегна та гомілки. Варикозно змінені сегменти вен видаляли за допомогою мініфлебектомії. Оцінку міцності вен проводили за допомогою унікального тесту на попередньо розробленому обладнанні – “Пристрій для вимірювання міцності вен”, патент на корисну модель №158812 [6], (рис. 1).

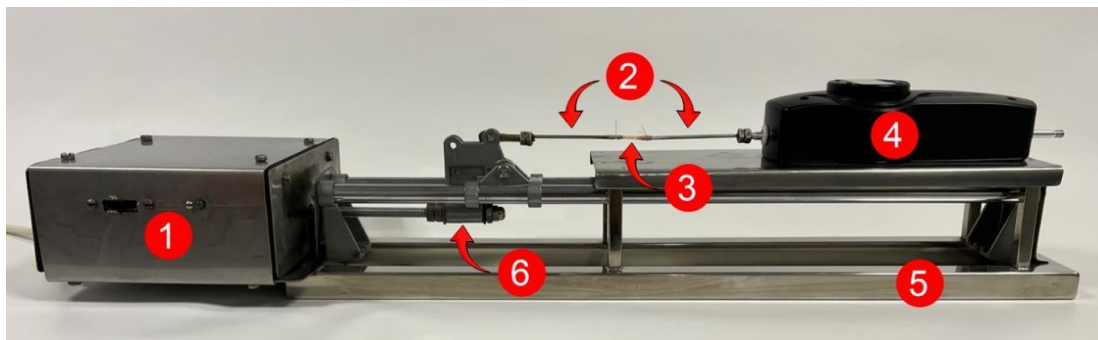


Рис. 1. Пристрій для вимірювання міцності вен, де 1 - привід з редуктором, 2 - знімні держаків, 3 - досліджувані сегмент вени, 4 - цифровий динамометр, 5 - каркас на основі рамної конструкції, 6 – каретка

Для випробування цілісних трубчастих зразків вен різного діаметра розроблено попарний набір знімних держаків у вигляді стрижнів циліндричної форми діаметром від 1,5 мм до 5,5 мм (рис. 2).



Рис. 2. Набір знімних держаків

Після оперативного втручання видалені варикозно змінені сегменти приток сафенових вен поміщали в посудину з 0,9 % розчином NaCl та проводили дослідження біомеханічних властивостей міцності венозної стінки впродовж 2 годин, щоб мінімізувати вплив часу на тканини, що минув. Відповідно до діаметра вени з наявного набору обирали держак, який встановлювали у просвіт досліджуваної вени та фіксували з обох сторін у місця звуження за допомогою капронової лігатури USP 0, що забезпечує рівномірний та фізіологічний натяг судини у процесі роботи пристрою. Принцип роботи пристрою наступний: електродвигун запускає привід,

який приводить в рух робочий орган каретки з держаком, на якому закріплений один кінець вени, що рухається в протилежну сторону від другого держака, закріпленого на динамометрі. Відбувається розтяг зразка та повздовжня деформація судинної стінки. Плавність переміщення каретки за допомогою електродвигуна зі швидкістю 2 мм/с забезпечує уніфікованість вимірювання показників міцності цілісних зразків вен, максимальне значення яких фіксується автоматично в момент її розриву в ньютонках (Н).

Статистичний аналіз отриманого матеріалу обробляли у програмному пакеті StatPlus (AnalystSoft, USA, 2021), ліцензія №2-2405609903. Дані наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm m$), абсолютне значення та відсоток (n (%)). Для встановлення залежностей використовували кореляційний аналіз, однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), парний t-тест. Статистично значущим рівнем вірогідності вважали $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до результатів ультразвукового обстеження в усіх досліджуваних сегментах варикозно змінених приток сафенових вен діагностовано патологічний рефлюкс крові, середній діаметр вен склав $4,81 \pm 1,5$ мм, а товщина стінки – $0,24 \pm 0,1$ мм. У 16 пацієнтів (21,1 %) досліджено вени, видалені із зовнішньої поверхні стегна, та у такої ж кількості – із зовнішньої поверхні гомілки, у 20 хворих (26,3 %) досліджено вени із внутрішньої поверхні стегна та у 24 осіб (31,6 %) – із внутрішньої поверхні гомілки. Середня міцність досліджуваних вен склала $5,63 \pm 3,31$ Н.

Проведений кореляційний аналіз отриманих результатів продемонстрував сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,76$, $p = 0,01$) між товщиною стінки вени та показниками міцності, які були виміряні під час дослідження (рис. 3).

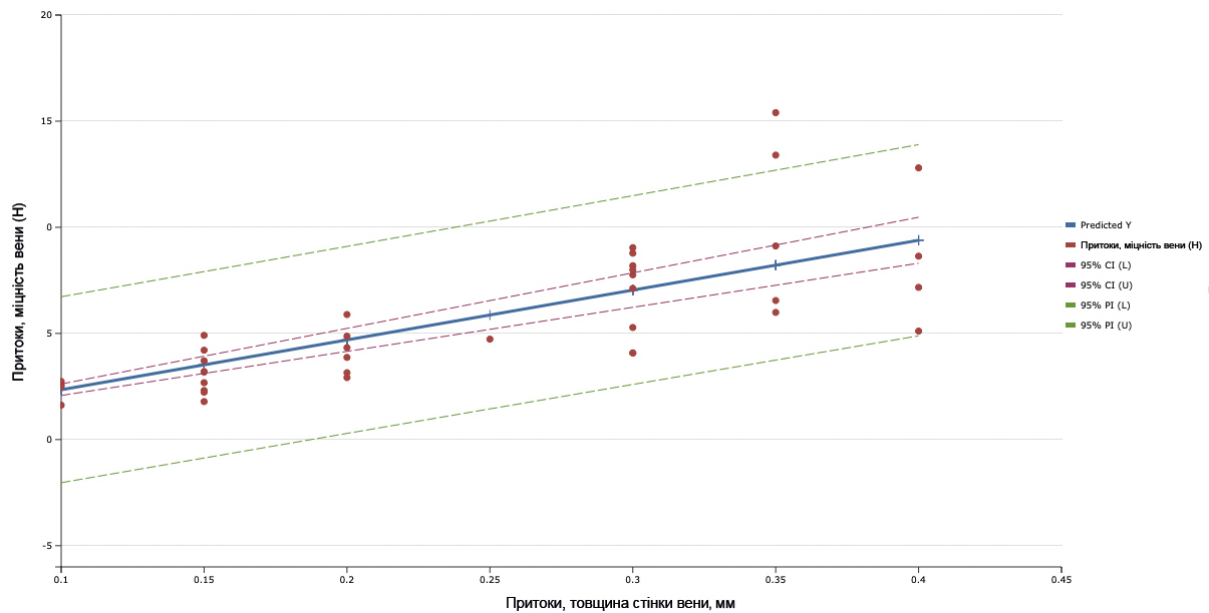


Рис. 3. Діаграма лінійної регресії міцності вені і товщини стінки

Між показниками діаметра та параметрами міцності досліджуваної венозної стінки спостерігається прямий, помірний, статистично вірогідний кореляційний зв'язок ($r = 0,48$, $p = 0,002$). Враховуючи отримані дані, ультразвукове обстеження стінки та діаметра варикозно змінених приток сафенових вен може слугувати неінвазивним інструментом оцінки міцності венозної стінки. Важливість ультразвукової діагностики підкреслюють і сучасні настанови, адже обстеження власне приток сафенових вен має важливе значення, оскільки навіть за умови збереження функції остіальних клапанів може спостерігатись ізольований рефлюкс у притоках, який погіршує перебіг захворювання та сприяє прогресуванню трофічних змін шкіри [7]. Проте ультразвукові критерії, на відміну від проведеного дослідження, обмежуються виключно констатацією факту рефлюксу та його поширеністю без рекомендацій щодо використання таких параметрів як товщина стінки чи діаметр вені.

Аналіз результатів міцності венозної стінки залежно від анатомічної локалізації показав, що вені з найміцнішою венозною стінкою локалізовані на медіальній поверхні гомілки, показник міцності яких склав $8,63 \pm 4,06$ Н. Варикозно змінені притоки сафенових вен, локалізовані на стегні, також указують на достатній показник міцності – $6,64 \pm 1,56$ Н. Вені, локалізовані на латеральній поверхні гомілки ($4,11 \pm 1,53$ Н) та стегна ($2,65 \pm 0,69$ Н), демонструють найменші біомеханічні властивості міцності. Проведений однофакторний дисперсійний аналіз міцності стінки вені в різних анатомічних ділянках підтвердили статистично вірогідні відмінності між досліджуваними зонами (ANOVA, $p=0,0021$). Парний аналіз довів, що показники міцності венозної стінки внутрішньої поверхні гомілки та стегна статистично вірогідно ($p < 0,05$) перевищують показники міцності вен, отриманих із

зовнішньої поверхні гомілки та стегна. Водночас різниця у міцності вен між зовнішньою поверхнею гомілки та стегна не досягла статистичної значущості (рис 4).

Отримані результати підтверджують гіпотезу про різницю міцності вені залежно від локалізації. Саме такий поділ нижньої кінцівки на ділянки дослідження, який нами запропонований, базувався на попередньо отриманому клінічному досвіді: під час проведення мініфлебектомії міцність венозної стінки суб'єктивно відрізнялась на латеральній та медіальних поверхнях нижньої кінцівки, що і стало підставою саме для такого поділу на досліджувані зони. Хоча у дослідженні Bezerra de Souza Fonseca зі співавторами, який вивчав різні підходи до тактики лікування варикозно змінених приток сафенових вен, ділили нижню кінцівку також на 4 зони, проте це була передня і задня поверхні гомілки та стегна [8]. Однак у роботі не вказано, чому обрано саме такий поділ та як саме відрізняється тактика лікування залежно від анатомічної локалізації патологічно зміненої вені.

Зміна пропорції гладком'язових клітин, колагену та еластину у стінці варикозно розширених вен приводить до помітних відмінностей міцності венозної стінки у порівнянні зі здоровими венами при проведенні біомеханічних досліджень [9]. Здорова велика підшкірна вена значно міцніша за варикозно змінену, оскільки модуль пружності та максимальне напруження здорової вені на $82,21\%$ та $664,32\%$ вищі, ніж у варикозній вені. У дослідженнях Karimі було доведено, що здорова підшкірна вена має модуль пружності та максимальне напруження $4,99$ та $10,714$ МПа, а варикозно змінена вена продемонструвала значно нижчу міцність [10].

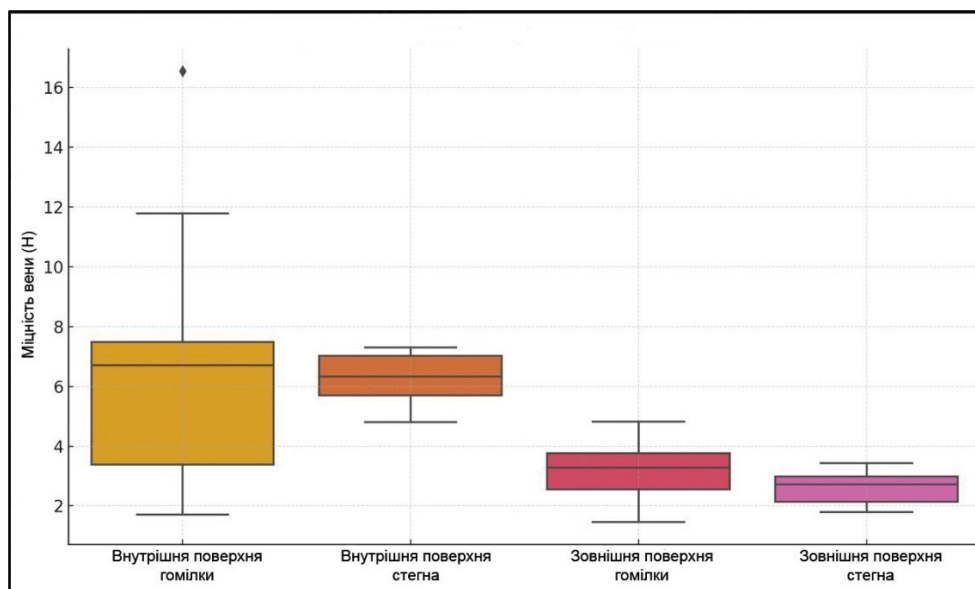


Рис. 4. Боксплот діаграма розподілу міцності вени у різних анатомічних зонах нижньої кінцівки

Однак увага більшості досліджень присвячена вивченню пружних властивостей великої підшкірної вени, а інформації щодо варикозно змінених приток немає. А власне дослідження біомеханічних властивостей приток важливе в контексті не тільки розуміння гемодинамічних чи структурних змін вени, а й обрання оптимальної тактики лікування.

Міжнародні керівні настанови беззаперечно стверджують ефективність ендовенозних термальних методів у лікуванні стовбурного рефлюксу у пацієнтів із ВХНК [7, 11]. Проте, неоднозначною є позиція щодо тактики та вибору оптимального методу лікування варикозних приток сафенових вен: одномоментне лікування разом із ліквідацією стовбурового рефлюксу чи відтерміноване лікування, мініфлебектомія чи склеротерапія [12]. Власне розуміння показників міцності приток сафенових вен може стати одним із ключів до вирішення цього запитання.

Висновки:

1. Отримані результати кореляційного аналізу ультразвукових параметрів та показників міцності варикозно змінених приток сафенових вен підтверджують можливість використання сонографічних параметрів товщини венозної стінки та діаметра як неінвазивні критерії діагностики міцності венозної стінки.

2. Показники міцності венозної стінки внутрішньої поверхні гомілки та стегна статистично вірогідно ($p < 0,05$) перевищують показники міцності вен, отриманих із зовнішньої поверхні обох зон, що може бути визначальним критерієм у виборі оптимального методу лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній

References:

1. Baylis RA, Smith NL, Klarin D, Fukaya E. Epidemiology and Genetics of Venous Thromboembolism and Chronic Venous Disease. *Circ Res.* 2021 Jun 11;128(12):1988-2002. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318322.
2. Branisteanu DE, Feodor T, Baila S, Mitea IA, Vittos O. Impact of chronic venous disease on quality of life:

Results of vein alarm study. *Exp Ther Med.* 2019 Feb;17(2):1091-1096. doi: 10.3892/etm.2018.7054.

3. Vekilov DP, Grande-Allen KJ. Mechanical Properties of Diseased Veins. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2018 Jul-Sep;14(3):182-187. doi: 10.14797/mdcj-14-3-182.
4. Li W. Biomechanical property and modelling of venous wall. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 2018; 133:56-75. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.11.004.
5. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, Bush RL et al. CEAP classification system and reporting standard, revision 2020. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* 2020 May; 8(3):342-352. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
6. Atamaniuk OYu, Tsaruk VA, vynakhidnyky; Atamaniuk OYu, Tsaruk VA, vlasnyky patent. *Prystrii dlia vymiruvannia mitsnosti ven.* Patent na korynsnu model № UA158812U. 2025 бер. 19.
7. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022; 63:184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.
8. Bezerra de Souza Fonseca FL, Lins EM, Albuquerque Godoi ET, Guedes HJ, Xavier de Mendoza AJ, Serrano de Oliveira CB. Morphofunctional evaluation of great saphenous vein's tributaries after thermoablation: A case series. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2025 Jan;13(1):101986. doi: 10.1016/j.jvsv.2024.101986.
9. Mingorance JD, Scionti G, Izquierdo MR, Morata AR, Febres LM. Histological analysis of the wall of a healthy and varicose vein and their correlation with their biomechanical properties *Actual. Med.* 2014; 99: (791):22-26 doi: 10.15568/am.2014.791.or05.
10. Karimi, A., Navidbakhsh, M., & Kudo, S. (2015). A comparative study on the mechanical properties of the healthy and varicose human saphenous vein under uni-axial loading. *Journal of Medical Engineering &*

- Technology, 39(8), 490–497. <https://doi.org/10.3109/03091902.2015.1086030>.
11. Głowiczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024;Jan;12(1):101670. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.08.011.
 12. Aherne T.M., Ryan É.J., Boland M.R., et al. Concomitant vs. Staged treatment of varicose tributaries as an adjunct to endovenous ablation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020; 60:430–442. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.05.028.

UDC (620.17+616.14):616.147.3-007.64

BIOMECHANICAL PROPERTIES OF VARICOSE TRIBUTARIES

O.Yu. Atamaniuk, V.A. Tsaruk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Surgery of Postgraduate Education and
Urology, Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-6400-6896,
Scopus ID: 58503151400,
e-mail: atamanyuk.oleg5@gmail.com;
ORCID ID: 0009-0005-6967-6820,
e-mail: tsaruk8883@ukr.net*

Abstract. In patients with varicose vein disease, altered venous hemodynamics initiates a cascade of pathophysiological processes that result in structural and functional remodeling of the venous wall. These biomechanical alterations are primarily governed by the dynamics of collagen and elastin fibers, as well as the activity of smooth muscle cells. Common investigative methods include uniaxial and biaxial tensile testing, tubular inflation assays, and multilevel structural modeling of the venous wall that accounts for collagen–elastin interactions. However, most studies have focused on the great or small saphenous vein trunk, while varicose tributaries remain insufficiently characterized. Objective: to evaluate the biomechanical properties of varicose tributaries in patients with CEAP clinical class C2 lower-extremity varicose vein

disease. From January to December 2024, 76 patients with CEAP C2 varicose vein disease underwent standardized preoperative duplex mapping of the lower extremity. Tributaries of the great and small saphenous veins were measured for diameter and wall thickness, and the presence of reflux was documented. Each extremity was divided into four regions—lateral and medial thigh, lateral and medial calf—for targeted sampling. This anatomical division was essential to test our hypothesis that the tensile strength of the venous wall varies depending on the localization of varicose tributaries in the lower extremity. Following mini-phlebectomy, excised vein segments were subjected within two hours to uniaxial tensile testing on a custom device to minimize the impact of time on tissue integrity. Maximum wall strength (rupture force) was recorded automatically in newtons (N). The study produced the following results: the mean diameter of sampled varicose tributaries was 4.81 ± 1.50 mm, mean wall thickness was 0.24 ± 0.10 mm, and mean tensile strength was 5.63 ± 3.31 N. Spatial distribution of samples was as follows: 16 (21.1 %) from the lateral thigh, 16 (21.1 %) from the lateral calf, 20 (26.3 %) from the medial thigh, and 24 (31.6 %) from the medial calf. Wall thickness vein correlated strongly with tensile strength ($r = 0.76$, $p = 0.01$), while diameter showed a moderate correlation ($r = 0.48$, $p = 0.002$). Tensile strength varied significantly by anatomical location ($p = 0.0021$): medial calf tributaries exhibited the highest strength (8.63 ± 4.06 N), followed by medial thigh tributaries (6.64 ± 1.56 N). The lowest tensile strength values were observed in lateral calf tributaries (4.11 ± 1.53 N) and lateral thigh tributaries (2.65 ± 0.69 N). The paired analysis demonstrated that the venous wall strength measurements from the inner surface of the calf and thigh were statistically significantly higher ($p > 0.05$) than those from the outer surface of the calf and thigh. At the same time, the difference in venous strength between the outer calf and thigh surfaces did not reach statistical significance. Ultrasound-derived measurements of wall thickness and diameter may serve as noninvasive predictors of vein wall tensile strength in varicose tributaries. These findings underscore the importance of assessing the morphofunctional state of tributaries alongside the main trunks to personalize treatment strategies in lower-extremity varicose vein disease.

Keywords: varicose vein disease, varicose tributaries, biomechanical properties, dynamometry.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 03.05.2025 р.
Стаття прийнята до друку 24.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.11
УДК 616.288.6/.7-001-089.844

ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ ЧАСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ ЗОВНІШНЬОГО ВУХА ТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

Р.Л. Бохонко¹, В.С. Савчин^{1,2}, Н.В. Тузюк², С.Б. Файдула¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти, м. Львів, Україна

²Обласний госпіталь ветеранів війни та репресованих імені Юрія Липи, м. Винники, Україна

ORCID: 0000-0003-3859-0635, Scopus ID: 57218366537, e-mail: romanbokhonko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0931-1628, e-mail: dr_savchyn@meta.ua

ORCID: 0000-0002-7635-7511, e-mail: natochka_0401@meta.ua

ORCID: 0009-0006-4596-2598, e-mail: solomiyafaydula@gmail.com

Резюме. Реконструктивна пластика зовнішнього вуха належить до складних пластичних операцій, яка дає можливість відновити відсутнє зовнішнє вухо або його окремі частини, втрачені при травмі.

Метою статті є визначити диференційовані показання до хірургічної реконструкції вушної раковини з частковими посттравматичними дефектами.

В основу роботи покладено аналіз результатів реконструктивних операцій 26 пацієнтів із частковими дефектами зовнішнього вуха. У дослідження внесено пацієнтів лише з дефектами вушної мушлі через отримані механічні пошкодження.

Перед операцією ретельно аналізували дефект зовнішнього вуха – розміри, співвідношення його із завитком, протизавитком, мушлею та долькою. Особливу увагу звертали на стан навколишніх тканин (забруднення, життєздатність тканин). У 14 пацієнтів (53,8 %) був великий периферичний дефект верхньої третини вушної раковини, у 8 осіб (30,8 %) – дефект, що залучав середню третину вуха, у 4 хворих (15,4 %) – нижню третину вуха. Всі пошкодження були однобічні.

Основні контури вушної мушлі у більшості постраждалих були збережені – обриси завитка, протизавитка, вушна ямка. Щоб усунути дефект верхньої та середньої третин вуха, для 23 постраждалих використали позавушний клапоть на 1 етапі. Другий виконували через 5-8 тижнів – відсікали його від ложа. У 12 випадках ми використали двоетапну отопластику за I. Diffenbach із застосуванням автохряща.

Відновлення дефекту нижнього відділу вушної раковини вважаємо найскладнішим у визначенні хірургічної тактики. Спочатку ми поетапно відновлювали м'які тканини з навколишніх частин. Через 5 місяців імплантували протез.

Отже, відновлення часткових післятравматичних дефектів вушної раковини є складним і для досягнення задовільного результату хірургічної операції необхідні ретельний передопераційний аналіз, складання індивідуалізованого диференційованого плану проведення реконструктивної операції залежно від локалізації дефекту, його розмірів та стану навколишніх тканин, щадне оперування.

Ключові слова: зовнішнє вухо, травма, частковий дефект, реконструкція.

Вступ. Реконструктивна пластика зовнішнього вуха, зокрема вушної мушлі, належить до складних пластичних операцій, яка дає можливість відновити відсутнє зовнішнє вухо або його окремі частини, втрачені при травмі [9, 10]. Значною мірою складнощі пов'язані з особливостями анатомічної будови вушної раковини, що має характерні опуклості та заглиблення хрящового каркаса, покритого тонкою шкірою [2, 14]. Крім того, порівняно з іншими ділянками тіла, кровопостачання вушної мушлі менш виражене [5, 6]. Пацієнти, які отримали пошкодження внаслідок автомобільної аварії, виробничої травми, укусу тварини або людини, часто звертаються з потребою реконструкції вушної мушлі [5, 6, 12]. Тому усунення таких дефектів є досить складним завданням і залежить від розташування, форми, величини, стану шкіри навколо дефекту та наявності чи відсутності інших обтяжливих факторів.

Мета дослідження – визначити диференційовані показання до хірургічної реконструкції вушної раковини з частковими посттравматичними дефектами.

Об'єкт і методи дослідження. Основою нашої роботи є аналіз результатів реконструктивних операцій 26 пацієнтів із частковими дефектами зовнішнього вуха, які були проліковані у Львівському обласному госпіталі ветеранів війни та репресованих імені Юрія Липи міста Львова з 2000 до 2024 року. У дослідження внесено пацієнтів лише з дефектами вушної мушлі: 12 хворих (46,2 %) через отримані механічні пошкодження під час (зі слів постраждалих) дорожньо-транспортних пригод, через ножове поранення – 11 осіб (42,3 %), через травми на виробництві (падіння скла) – 2 пацієнти (7,7 %), через укуси людиною – 1 особа (3,8 %). Кількісно переважали чоловіки – 21 пацієнт (80,8 %), вік яких був у межах від 12 до 64 років (середній – 31,2±4,1). Більшість постраждалих було доставлено швидкою медичною допомогою – 93 %, решта пацієнтів звернулись за допомогою самостійно. Усіх потерпілих госпіталізовано в першу добу після отримання травми. В жодному випадку не було «містка» зі шкіри між мушлею та її дефектом. Троє постраждалих (11,5 %) принесли відокремлені частини

вуха, однак вони були непридатні до реплантації через очевидні ознаки нежиттєздатності.

Діагноз ставили на основі скарг і даних огляду пацієнтів. Всім хворим проводили загальноклінічні лабораторні дослідження, оцінювали ступінь крововтрати, з'ясували наявність інших ушкоджень.

Перед операцією ретельно аналізували дефект зовнішнього вуха – розміри, співвідношення його із завитком, протизавитком, мушлею та долькою. Особливу увагу звертали на стан навколишніх тканин (забруднення, життєздатність тканин). У 14 пацієнтів (53,8 %) був великий периферичний дефект верхньої третини вушної раковини, у 8 хворих (30,8 %) – дефект, що залучав середню третину вуха, у 4 осіб (15,4 %) – нижню третину вуха. Всі пошкодження були однобічні.

Рутинно виконували доопераційні прицільні фотографії вушної мушлі, які, крім юридичного та наукового аспектів, дозволяли більш вдумливо оцінювати наявний дефект та скласти план його усунення, використовуючи екран монітора.

Усім пацієнтам хірургічні втручання було виконано в першу добу перебування у клініці під загальним знеболенням – довенним та ендотрахеальним наркозом – 21 (80,8 %) і 5 (19,2 %) відповідно. Тривалість реконструктивної операції становила 31,5-97,1 хвилин (середньо – $47,5 \pm 8,1$ хвилин). Пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні від 1 до 4 діб (середньо – $2,2 \pm 1,7$).

У 19 постраждалих (73,1 %) дефект вушної мушлі було ліквідовано за рахунок пластики місцевими тканинами. У 7 випадках (26,9 %) частковий дефект потребував реконструкції із застосуванням автотрансплантата.

Післяопераційне ускладнення, часткове нагноєння рани, виникло у 3 пацієнтів (11,5 %), що сприяло значному забрудненню рани.

Результати дослідження та їх обговорення. Основні контури вушної мушлі у більшості постраждалих – 25 (96,2 %) були збережені: обриси завитка, протизавитка, вушна ямка. Загалом вигляд травмованої

раковини був визначальним у виборі диференційованої тактики реконструкції, необхідної кількості та типу пластичного матеріалу, а також етапності та тривалості лікування.

Головним завданням реконструкції вушної раковини вважали відтворення таких її форм, які б забезпечували максимальну естетичність та природний вигляд вушної мушлі, а також її надійну фіксацію та симетричну форму.

У визначенні диференційованої тактики реконструктивних операцій при часткових дефектах зовнішнього вуха травматичного генезу керувались клінічною настановою, опрацьованою мультидисциплінарною робочою групою фахівців, заснованою на доказах [1].

Насамперед намагалися використовувати можливість усунення дефекту тканинами самої вушної раковини. Невеликі дефекти завитка і навіть протизавитка (менше 2 см) усували зшиванням країв дефекту після їх освіження або клиноподібного висічення сумнівної життєздатності частини вушної мушлі. При більших розмірах дефектів (більше 2 см) застосовували також переміщення двох прямокутних клаптів на ніжці. Так, у 23 постраждалих (88,5 %) для усунення дефекту верхньої та середньої третин вуха використали позавушний клапот, приймаючи до уваги його добре кровопостачання (потилична, задня вушна, поверхнева скронева артерії) і змішуваність. Операцію проводили у два етапи. Під час першого викроювали позадувушний клапот шириною дещо більшою, ніж дефект вушної раковини. Для цього робили розріз шкіри по завушній складці на 1-2 см більший, ніж дефект. Потім проводили два паралельні розрізи перпендикулярно до першого завушного і відсепарували клапот, здійснюючи ретельний гемостаз. Після освіження країв дефекту підготовлений клапот шкіри підшивали до країв рани. Другий етап проводили через 5-8 тижнів. Він полягав у відсіченні клаптя позаду від свого ложа та формуванні завитка. У двох випадках під час цього етапу використовували автотрансплантат.



Рис. 1-3. Пацієнт К. 24 роки. Діагноз: Післятравматичний (різаний) дефект верхнього відділу вушної раковини

Для усунення часткових дефектів вушних раковин із дефектом лише завитка необхідно заповнення втраченого хряща та покривних тканин каркасу. У 12 випадках (46,2 %) ми використали двоетапну отоластику за I. Diffenbach (1845) із застосуванням автотрансплантата з поглиблення каркаса здорової вушної раковини та шкірного клаптя на ніжці з широкою основою у скроневої ділянці (рис. 1-3). Застосовуючи методику домальювання на папері або фотографії втраченої

частини вушної мушлі, ми отримували більш повну уяву про форму і величину відсутніх тканин (рис. 4-7).

Відновлення дефекту нижнього відділу вушної раковини вважаємо найскладнішим у визначенні хірургічної тактики. Спочатку ми поетапно відновлювали м'які тканини з навколишніх частин. Через 5 місяців імплантували протез, виготовлений із протилежної вушної мушлі. Через рік сформували нову дольку.



Рис. 4-7. Пацієнтка С. 35 років. Діагноз: Післятравматичний дефект нижнього відділу вушної раковини

Механічні пошкодження зовнішнього вуха були і залишаються складною тактичною проблемою пластичної, щелепно-лицевої хірургії та отоларингології [1, 2, 12-14].

Розташування зовнішнього вуха сприяє його травмуванню – від гематоми і часткових дефектів аж до цілковитої його ампутації [3, 5, 17]. Ушкодження вуха виникають при забої, різаних ранах, укусах людьми і, особливо, тваринами [3, 8, 11]. Незважаючи на те, що перші повідомлення про реконструкцію зовнішнього вуха при травмі беруть свій початок ще з 19 століття (Brown W.J., 1898), дотепер немає загальноновизнаної тактики реконструктивних операцій при цих ушкодженнях [3, 13, 15]. Розповсюдженим наслідком травми зовнішнього вуха є значний психоемоційний стрес, особливо у жінок, дітей та осіб молодого віку [2, 4, 14-16]. Науково-технічний прогрес та розвиток пластичної хірургії сприяли появі синтетичних протезів вушної мушлі – з силікону та пористого поліетилену, однак широкого застосування і визнання вони ще не досягнули [12, 14].

До часткових дефектів автори відносять відсутність 1/3 верхньої, середньої або нижньої частин вушної раковини [7]. Виділяють дві форми часткових дефектів: перша включає лише завиток, а при дефекті нижнього відділу тільки долька, і друга, що включає завиток з протизавитком, а при дефекті нижнього відділу – долька та нижню частину завитка [16].

Тактику лікування пацієнтів із травмами вушної мушлі визначали залежно від характеру дефекту раковини і, виходячи з цього, їх розподіляли таким чином:

1. Частковий дефект верхнього відділу вушної мушлі:
 - а) завиток;
 - б) протизавиток.
2. Частковий дефект середнього відділу вушної раковини:
 - а) завиток;
 - б) завиток і протизавиток з частиною вушної ямки.
3. Частковий дефект нижнього відділу вушної мушлі:
 - а) долька;
 - б) нижня частина завитка і долька.
4. Субтотальний дефект вушної раковини:
 - а) із збереженням хряща вушної ямки;
 - б) без збереження хряща вушної ямки.

Застосована у дослідженні диференційована тактика хірургічної реконструкції вушної раковини з частковими посттравматичними дефектами полягала на максимальній об'єктивній оцінці дефекту, етапності лікування, застосування клаптів на ніжці та авточряща, що відповідає клінічним настановам і повідомленням у спеціальній літературі [1, 3, 4, 13, 16].

Висновки. Відновлення часткових післятравматичних дефектів вушної раковини є складним. Для

досягнення задовільного результату хірургічної операції необхідні ретельний передопераційний аналіз, складання індивідуалізованого диференційованого плану проведення реконструктивної операції залежно від локалізації дефекту, його розмірів та стану навколишніх тканин, щадне оперування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Mykychak IV. Travmy shchelopno-lytsevoi dilianky klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. 2023. 166 p. Rezhym dostupu: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2023/02/2023_kn_travma.pdf
2. Kyrnizakis DE, Karatzanis AD, Bourolias CA, Hadjiioannou J, Velegrakis GA. Nonmicrosurgical reconstruction of the auricle after traumatic amputation due to human bite. *Head & Face Medicine*. 2006; 2:45. DOI: 10.1186/1746-160X-2-45
3. Gailey AD, Farquhar D, Clark JM, Shockley W. Auricular avulsion injuries and reattachment techniques: A systematic review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020; 5:381-89.
4. Helal HA, Mahmoud NA, Abd-Al-Aziz AH. Reconstruction of post-traumatic full-thickness defects of the upper one-third of the auricle. *Plast Surg*. 2014; 22(1):44-57. DOI: 10.1177/229 255031402200110
5. Ingvaldsen CA, Tønseth KA. Auricular haematoma. *Tidsskr Nor Legeforen* nr. 2. 2017; 137:105-8. DOI: 10.4045/tidsskr.15.1279
6. Erdmann D, Bruno AD, Follmar KE, Stokes TH, Gonyon DL, Marcus JR. The helical arcade: Anatomic basis for survival in near-total ear avulsion. *J Craniofac Surg* 2009; 20:245-8.
7. Li D, Xu F, Zhang R, Zhang Q, Xu Z, Li Y, et al. Surgical reconstruction of traumatic partial ear defects based on a novel classification of defect sizes and surrounding skin conditions. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 138:307-316. DOI: 10.1097/PRS.0000 00000002408
8. Ozelik D, Unveren T, Toplu G. Subtotal ear amputation with a very narrow pedicle: A case report and review of the literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009; 15:306-10. PMID: 19562558
9. Zhang C, Teng L, Xu JJ, Lu JJ, Xie F, Yang LY, et al. Incomplete ear amputation. *J Craniofac Surg*. 2018; 29:2231-3. DOI: 10.1097/SCS.
10. Salem IL. Sectorial reconstruction of auricular helical and lobular defects in a single stage: A clinical experience and appraisal of available techniques. *Egypt J Plast Reconstr Surg*. 2004; 28:9-14.
11. Steffen A, Katzbach R, Klaiber S. A comparison of ear reattachment methods: a review of 25 years since Pennington. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118:1358-64. DOI: 10.1097/01.prs. 0000239539. 98956.b0

12. Storck K, Staudenmaier R, Buchberger M, Strenger T, Kreutzer K, von Bomhard A, Stark T. Total Reconstruction of the Auricle: Our Experiences on Indications and Recent Techniques. 2014; ID386:15 DOI: 10.1155/2014/373286
13. Manoli T, Jaminet P, Kraus A, Schaller HE, Werdin F. One-Stage Ear Reconstruction After Avulsion Injury, Using the Amputated Cartilage and a Retroauricular Transposition Flap. 2010; 18:10-24. PMID: PMC2808055. PMID:20090861
14. Ebrahimi A, Kazemi A, Rasouli HR, Motamedi MHK. Reconstructive Surgery of Auricular Defects: An Overview. *Trauma Mon.* 2015; 20(4):28202.
15. Al Ali MA, Abu Zidan FM. Auricular avulsion injuries: Literature review and management algorithm. *2022 Turkish Journal of Emergency Medicine.* 2022; 22:59-66. DOI: 10.4103/2452-2473.342811
16. Kolodzynski MN, Kon M, Egger S, Breugem CC. Mechanisms of ear trauma and reconstructive techniques in 105 consecutive patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274:723-28.
17. D'Arcangelo M, Al-Ali MA, Abu-Zidan FM. Primary re-attachment of near-complete ear amputation: A successful outcome. *Ear Nose Throat J.* 2020; 15(10):23-34. DOI: 10.1177/014556 1320982170

UDC 616.288.6/.7-001-089.844

SURGICAL CORRECTION OF PARTIAL DEFECTS OF THE EXTERNAL EAR OF TRAUMATIC GENESIS

R.L. Bokhonko¹, V.S. Savchyn^{1,2}, N.V. Tuzyuk², S.B. Faydula¹

¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University faculty of Postgraduate Education Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Lviv, Ukraine*

²*Yuriy Lypa regional veterans hospital, Vynnyky, Ukraine*

ORCID: 0000-0003-3859-0635,

Scopus ID: 57218366537,

e-mail: romanbokhonko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0931-1628,

e-mail: dr_savchyn@meta.ua

ORCID: 0000-0002-7635-7511,

e-mail: natochka_0401@meta.ua

ORCID: 0009-0006-4596-2598,

e-mail: solomiyafaydula@gmail.com

Abstract. The study is based on the analysis of the results of reconstructive surgeries performed on 26 patients with partial defects of the external ear treated at Yuriy Lypa Regional Hospital for War Veterans and Repressed People in Lviv from 2000 to 2024 inclusive. The study included only patients with ear drum defects as a result of mechanical injuries sustained during, according to the victims, road accidents – 12 (46.2 %), stabbings – 11 (42.3 %) occupational injuries – glass fall – 2 (7.7 %),

human bites – 1 (3.8 %). Men predominated – 21 (80.8 %). The age of the patients ranged from 12-64 years (mean – 31.2±4.1). The vast majority of victims (93%) were conveyed to the location by ambulance, while the remaining patients self-reliantly sought assistance. All victims were hospitalized during the first day after the injury. Before the operation, the defect of the outer ear was carefully analysed – its size, its relationship to the cochlea, anti-cochlea, pinna and lobe. Special attention was paid to the condition of the surrounding tissues (contamination, tissue viability). 14 (53.8 %) patients had a large peripheral defect of the upper third of the auricle, 8 (30.8 %) patients had a defect involving the middle third of the ear, and 4 (15.4 %) patients had a defect involving the lower third of the ear. All lesions were unilateral.

The main contours of the auricle were preserved in the majority of patients – 25 (96.2 %): the outlines of the cochlea, anti-cochlea, and the ear fossa. In general, the appearance of the injured shell was decisive in the choice of differentiated reconstruction tactics, the required amount and type of plastic material, as well as the stages and duration of treatment. All surgical interventions were performed during the first day of stay under general anesthesia – intravenous and endotracheal, anesthesia – 21 (80.8 %) and 5, respectively. In 23 (88.5 %) patients, an extra-ear flap was used to repair the defect of the upper and middle thirds of the ear at the 1st stage, the second one was performed in 5-8 weeks – it was cut off from the bed. In 12 cases, we've used two-stage otoplasty according to I. Diffenbach (1845) with the use of autocartilage from the recess of the healthy auricle frame and a skin flap on a pedicle with a wide base in the temporal region. Complications after the operation occurred in 3 patients (11.5 %), which was facilitated by significant wound contamination. Preoperative targeted photographs of the auricle were routinely performed, which, in addition to legal and scientific aspects, allowed using the monitor screen to more thoughtfully assess the existing defect and draw up a plan for its elimination.

All patients underwent surgical interventions on the first day of their stay in the clinic under general anesthesia. Restoration of the defect of the lower part of the auricle is considered the most difficult in determining the surgical tactics. Initially, we gradually restored soft tissue from the surrounding areas. After 5 months, we implanted a prosthesis made from the opposite ear shell. A year later, a new lobe was formed.

Restoration of partial post-traumatic defects of the auricle is difficult and to achieve a satisfactory result of surgery requires a thorough preoperative analysis, drawing up an individualized differentiated plan for reconstructive surgery depending on the location of the defect, its size and condition of the surrounding tissues, sparing surgery.

Keywords: outer ear, trauma, partial defect, reconstruction.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 07.01.2025 р.

Стаття прийнята до друку 23.05.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.15
УДК 616.314-085+616.314-77

ВИВЧЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ОРТОПЕДИЧНОМУ ЛІКУВАННІ НЕЗНІМНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ЗУБНОГО РЯДУ У ФРОНТАЛЬНІЙ ДІЛЯНЦІ

З.В. Василик, М.М. Рожко

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра стоматології післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0009-0006-2288-9367, e-mail: zinovii1120@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6876-2533, Scopus ID: 57195620855, e-mail: mrozghko@ifnmu.edu.ua

Резюме. Нами було обстежено 130 пацієнтів, у яких заміщення дефектів зубних рядів у фронтальній ділянці проводилося за допомогою незнімних ортопедичних конструкцій зубних протезів. Віковий розподіл пацієнтів із наявними конструкціями становив: до 25 років – 16 пацієнтів (12,31 %), від 25 до 44 років – 61 пацієнт (46,92 %), від 45 до 60 років – 29 пацієнтів (22,31 %), від 61 до 75 років – 22 пацієнти (16,92 %) та від 76 до 90 років – 2 пацієнти (1,54 %). Співвідношення обстежених пацієнтів, які проживають у місті чи в селі відображає певне співвідношення, 78 жителів міста та 52 жителі сільської місцевості.

Створено спеціальну карту огляду для визначення основних скарг пацієнтів. Аналіз карти огляду дозволив виявити закономірності в ортопедичному лікуванні дефектів зубних рядів у фронтальній ділянці незнімними ортопедичними конструкціями. Для вивчення часу користування ортопедичними конструкціями нами було оглянуто 130 пацієнтів та визначено дату останнього звернення до стоматолога. Слід зауважити, що найбільше звернень було у 2018 році – 16 (12,31 %), у 2019 році – 13 (10 %) та в 2016 і 2017 роках по 12 звернень відповідно (9,23 %). Варто зазначити, що з переліку переважають скарги на порушення цілісності конструкції (82,31 %), кровоточивість ясен (73,08 %) та неприємний запах з ротової порожнини (72,31 %). Також пацієнти скаржилися на гострі краї ортопедичних конструкцій (49,23 %), порушення оклюзійних співвідношень (24,62 %) і рухомість опорних зубів (20 %).

Зауважимо, що у пацієнтів із дефектами зубного ряду у фронтальній ділянці переважає ортопедичне лікування за допомогою металопластмасових мостоподібних протезів (46 %), а також суцільнолитих опорних коронок (35 %).

Можна зробити висновок, що отримані результати обстеження 130 пацієнтів вказують на численну поширеність дефектів зубних рядів та недостатній рівень ортопедичного лікування незнімними ортопедичними конструкціями зубних протезів у фронтальній ділянці, як наслідок незадовільний рівень естетики та функціональності даних конструкцій.

Ключові слова: дефекти зубних рядів, незнімні ортопедичні конструкції, ускладнення, ортопедичне лікування.

Вступ. Заміщення дефектів зубних рядів незнімними конструкціями зубних протезів є важливим етапом ортопедичного лікування, метою якого є відновлення жувальної ефективності, а також досягнення високого естетичного результату [1-5]. Незнімні ортопедичні конструкції повинні відповідати певним критеріям, а саме:

- не травмувати тканини пародонту опорного зуба;
- виконувати естетичну функцію;
- не містити гострих країв;
- відповідати оклюзійним співвідношенням.

Під час користування незнімними конструкціями зубних протезів все більше і більше виникає різних ускладнень. Враховуючи дані з літературних джерел щодо часу експлуатації ортопедичних конструкцій, вони прямопропорційно залежать від якості виготовлених конструкцій та догляду за ними [6- 10].

Також дуже важливим є якісна підготовка опорного зуба до ортопедичного лікування. Адаже задовільний стан тканин пародонту та профілактика ускладнень після ортопедичного лікування дає можливість досягнути довготривалого позитивного

результату заміщення дефектів зубних рядів незнімними конструкціями зубних протезів [11-15].

Зважаючи на вищеперераховані фактори можна зробити висновок, що ускладнення, які виникають при довготривалому користуванні незнімними конструкціями зубних протезів, негативно впливають на якість ортопедичної допомоги населенню і потребують детального наукового вивчення.

Метою дослідження є вивчення ускладнень, які виникають під час тривалого використання незнімних ортопедичних конструкцій у фронтальній ділянці.

Об'єкт і методи дослідження. На базі кафедри стоматології ПО ІФНМУ нами було обстежено 130 пацієнтів для встановлення характеру ускладнень, що виникають під час тривалого використання незнімних ортопедичних конструкцій.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ усіх обстежених пацієнтів поділили на вікові групи (рис. 1).

Співвідношення обстежених пацієнтів щодо місця проживання відображає таку пропорцію: 78 жителів міста та 52 жителі сільської місцевості.

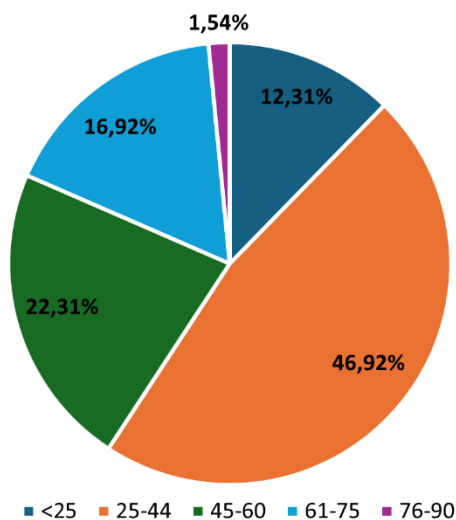


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за віком

Створено спеціальну карту огляду для визначення основних скарг пацієнтів. Стан незнімних

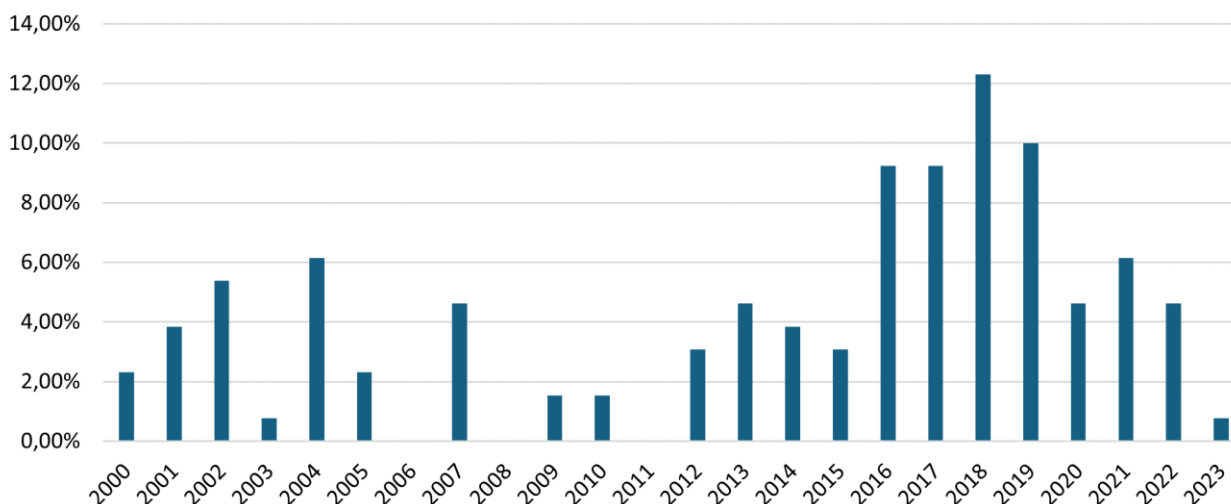


Рис.2. Терміни звернень пацієнтів

Слід зауважити, що найбільше звернень було у 2018 році – 16 (12,31 %), у 2019 році – 13 (10 %) та в 2016 і 2017 роках по 12 звернень відповідно (9,23 %).

Також було проаналізовано скарги пацієнтів. Варто зазначити, що з переліку переважають скарги на порушення цілісності конструкції (82,31 %), кровоточивість ясен (73,08 %) та неприємний запах із ротової порожнини (72,31 %). Також пацієнти скаржилися на гострі краї ортопедичних конструкцій (49,23 %), порушення оклюзійних співвідношень (24,62 %) і рухомість опорних зубів (20 %) (рис. 3).

Під час обстеження пацієнтів було визначено, що в усіх наявні різного типу незнімні ортопедичні конструкції (рис. 4).

Зауважимо, що у пацієнтів із дефектами зубного ряду у фронтальній ділянці переважає ортопедичне лікування за допомогою металопластмасових

ортопедичних конструкцій та опорних зубів оцінювали на основі результатів анамнезу, рентгенологічних та комп'ютерно-томографічних знімків і даних клінічного стоматологічного обстеження.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel. Всі обчислення достовірності переформатовані у файлі xls Microsoft Excel.

Представлена робота виконувалась у рамках науково-дослідної роботи кафедри стоматології ПО ІФНМУ «Клініко-експериментальне обґрунтування сучасних методів діагностики, профілактики та лікування стоматологічних захворювань» №0124U003547.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз карти огляду дозволив виявити закономірності в ортопедичному лікуванні дефектів зубних рядів у фронтальній ділянці з незнімними ортопедичними конструкціями [1, 2]. Для вивчення часу користування ортопедичними конструкціями нами було оглянуто 130 пацієнтів та визначено дату останнього звернення до стоматолога (рис. 2).

коронки (46 %), а також суцільнолитих опорних коронок (35 %).

Однією з основних характеристик якості незнімної ортопедичної конструкції є час її використання пацієнтом. Згідно даних літературних джерел термін служби незнімної металопластмасової ортопедичної конструкції до 5 років [13]. Далі вони підлягають огляду і плановій заміні, адже пластмаса старіє та втрачає колір, як наслідок зменшується її функціональні та естетичні характеристики. Зібрані нами дані свідчать про те, що у 53 пацієнтів конструкції зафіксовані від 5 до 10 років (41 %), у 52 пацієнтів – більше 10 років (40 %). На противагу лише у 7 пацієнтів конструкції використовувалися до 3 років (5 %) і від 3 до 5 років – у 18 пацієнтів (14 %) (рис.5).

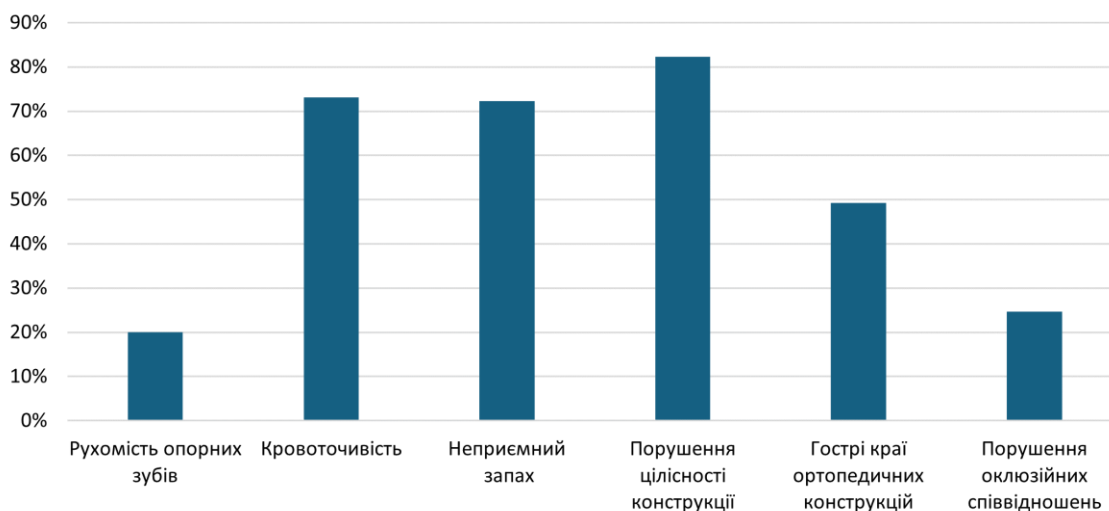


Рис. 3. Скарги пацієнтів

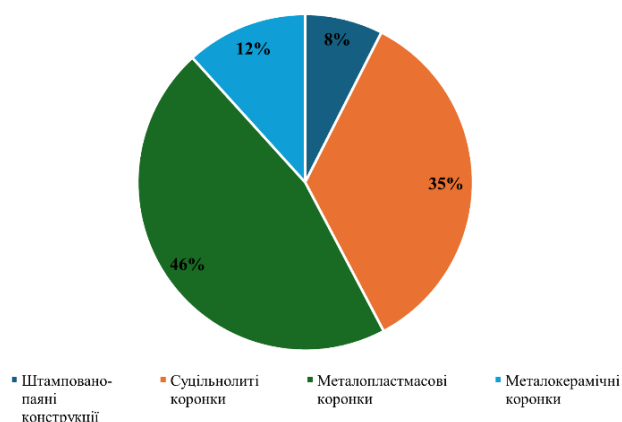


Рис. 4. Наявність ортопедичних конструкцій у ротовій порожнині

Дане дослідження підтверджує наявність скарг від пацієнтів на ортопедичні конструкції.

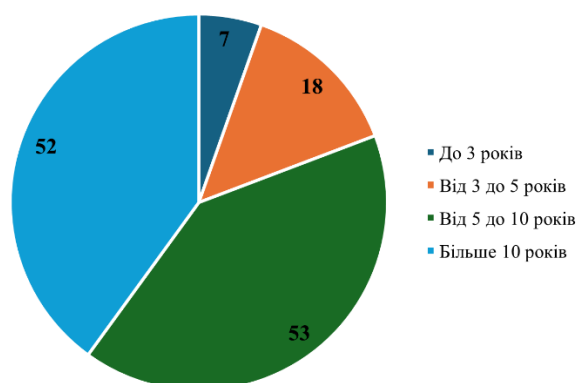


Рис. 5. Час фіксації ортопедичної конструкції у ротовій порожнині

Оглянувши пацієнтів, ми змогли підсумувати кількість ортопедичних незнімних конструкцій у фронтальній ділянці: у 96 % пацієнтів переважає 2 незнімні ортопедичні конструкції, у 4 % оглянутих 1 незнімна ортопедична конструкція.

Також визначено кількість опорних зубів в ортопедичних конструкціях. Так, 1 опорний зуб виявлено у 16,15 % пацієнтів, 2 опорних зуби - у 23,08%

пацієнтів, 3 опорних зуби - у 24,62 % пацієнтів, 4 опорних зуби - у 22,31 % пацієнтів, 5 опорних зубів – у 11,54 % пацієнтів, 6 опорних зубів – у 0,77 % пацієнтів і 7 опорних зубів – у 1,54 % пацієнтів (рис. 6).

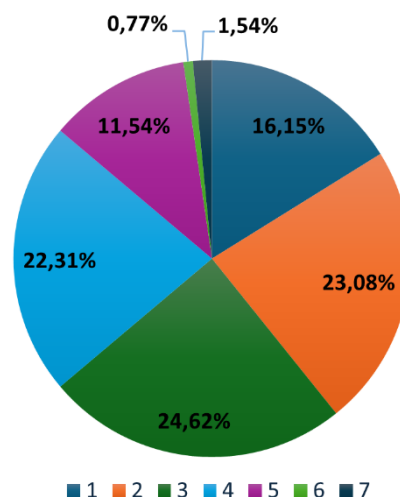


Рис. 6. Кількість опорних зубів в ортопедичних конструкціях

Оскільки у вибірку потрапили пацієнти із наявністю ортопедичних незнімних конструкцій у фронтальній ділянці, важливо було визначити локалізацію відповідності до щелеп. Отже, 60 % становили у фронтальній ділянці верхньої щелепи та 40 % – у фронтальній ділянці нижньої щелепи. Це дає змогу стверджувати, що естетичні вимоги пацієнтів до ортопедичних незнімних конструкцій більші при їх локалізації на верхній щелепі.

Висновки. Отримані результати обстеження 130 пацієнтів вказують на численну поширеність та недостатній рівень ортопедичного лікування із незнімними ортопедичними конструкціями зубних протезів у фронтальній ділянці, як наслідок незадовільний рівень естетики та функціональності даних конструкцій. Це означає, що незнімні ортопедичні конструкції, які використовувалися для заміщення дефектів зубних рядів, не відповідають загальноприйнятим нормам та потребують заміни.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні віддалених результатів ортопедичного лікування пацієнтів за запропонованими методами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Yanishen I, Sidorova O, Pohorila A, Fedotova O, Andriienko K. Prychyny, kharakter i chastota vynyknennia uskladnen pry vykorystanni neznimnykh zubnykh proteziv (ohliad literatury). *Visnyk stomatolohii*. 2024 Traven 126(1):190-198. DOI: 10.35220/2078-8916-2024-51-1.32
2. Zhachko NI, Nespriadko-Monborn TS, Skrypnyk IL, Zhachko MS. Vidnovlennia zdorovia porozhnyy rota yak ody z vahomykh faktoriv pidvyshchennia yakosti zhyttia. *Suchasna stomatolohiia*. 2021; 1:78-81. DOI: 10.33295/1992-576X-2021-1-78
3. Slynko YuO. Anatomico-topografichni kharakterystyky malykh defektiv zubnykh riadiv naselennia m. Khar'kova. *Art of Medicine*. 2020; 2:70-75. DOI: 10.21802/artm.2020.2.14.70
4. Klymiuk YuV, Ozhohan ZR, Miziuk LV, Kryvanych VM, Yanishen IV. Ortopedychne likuvannia neznimnyy konstruktiiamy, vrakhovuiuchy rozpodil i prychny vynyknennia defektiv tverdykh tkanyn zubiv. *Patolohiia*. 2021; 18(1(51)):112-116. DOI: 0.14739/2310-1237
5. Al-Odinee NM, Al-Hamzi M, Al-Shami IZ, Madfa A, Al-Kholani AI, Al-Olof YM. Evaluation of the quality of fixed prosthesis impressions in private laboratories in a sample from Yemen. *BMC Oral Health*. 2020; 20(1):304. DOI: 10.1186/s12903-020-01294-1. PMID: 33148226
6. Palkov TA. Vymiriuvannia konusnosti preparuvannia zubiv pid povni keramichni koronky i mostopodobni protezy. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2020; 1:378-380. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-378-380
7. Yanishen I, Fedotova O, Khlystun N, Krychka N. Porivnialna kvalimetrychna otsinka zubotekhnichnykh stomatolohichnykh materialiv dlia vyhotovlennia zubnykh proteziv. *Visnyk stomatolohii*. 2024 Veresen; 127(2):81-84. DOI: 10.35220/2078-8916-2024-52-2.12
8. Hlazunov O, Korniihuk O, Penskyi K. Vplyv odontopreparuvannia pid neznimni konstruktii proteziv na stan pulpy i parodontu opornykh zubiv (ohliad literatury). *Visnyk stomatolohii*. 2021; 117(4):2-11. DOI: 10.35220/2078-8916-2021-42-4.1
9. Hotsko Yu M. Index assessment of periodontal condition in carriers of metal-ceramic dentures. *Actual Dentistry*. 2020 March; 1:22. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-22
10. Ramus A, Korol D, Ramus M, Kurylo V. Alhorytm indeksnoho otsiniuvannia hihieny rotovoi porozhnyy za umovy korystuvannia neznimnyy mostopodobnyy protezamy. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: *Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2024 Traven; 24(2):92-95. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.92
11. Stetsenko TO, Tolstanov OK. Analysis of the needs of patients with gastroesophageal reflux in orthopedic treatment with permanent dental denture structures. *Likars'ka sprava*. 2024 December; 4:45-53. DOI: 10.31640/LS-2024-4-05
12. Terekhov SS, Proshchenko AM. Gingival margin, correction in orthopedic dentistry. *Art of Medicine*. 2024 October; 31(3):252-257. DOI: 10.21802/artm.2024.3.31.252
13. Malaniak BR. Otsinka rezultativ ortopedychnoho likuvannia za klinichnyy ta tekhnolohichnyy pokaznykamy yakosti zubnykh proteziv. *Oral and General Health*. 2021; 2(3):4-5. DOI: 10.22141/ogh.2.3.2021.240721
14. Kuzmenko HO. Zarubizhnyi dosvid publich-noho upravlinnia u sferi okhorony zdorovia. *Mekhanizm publichnoho upravlinnia*. 2022; 33(72):113-119. DOI: 10.32838/TNU-2663-6468/2022.3/19
15. Kuznietsov RV, Yanishen IV, Fedotova OL, Pohorila AV, Bohatyrenko MV. Porivnialna otsinka osnovnykh kharakterystyk stomatolohichnykh tsementiv dlia postiinoi fiksatsii neznimnykh konstruktii zubnykh proteziv. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2023; 92(1):1-5. DOI: 10.35339/ekm.2023.92.1.ykf

UDC 616.314-085+616.314-77

STUDY OF COMPLICATIONS DURING ORTHOPAEDIC TREATMENT WITH THE FIXED DENTURES IN PATIENTS WITH DENTITION DEFECTS IN THE FRONTAL AREA

Z. V. Vasylyk, M. M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Dentistry Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0009-0006-2288-9367,
e-mail: zinovii1120@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6876-2533,
Scopus ID: 57195620855,
e-mail: mrozhko@ifnmu.edu.ua

Abstract. We've examined 130 patients whose dental row defects in the frontal area were replaced using fixed orthopaedic, dental prosthetic constructions. The age distribution of patients with existing constructions was as follows: up to 25 years old - 16 patients (12.31 %), 25-44 years old - 61 patients (46.92 %), 45-60 years old - 29 patients (22.31 %), 61-75 years old - 22 patients (16.92 %), and 76-90 years old - 2 patients (1.54 %). The ratio of examined patients living in the city or village reflects a certain proportion: 78 urban residents and 52 rural residents.

A special examination card was created to determine the main patient complaints. Analysing the examination card allowed us to identify patterns in the orthopaedic treatment of dental row defects in the frontal area using fixed orthopaedic constructions. To study the time required to use orthopaedic constructions, we examined 130 patients and determined the date of their last dental visit. It should be noted that the highest number of visits was in 2018 - 16 (12.31 %), in 2019 - 13 (10 %), and in 2016 and 2017, 12 visits respectively (9.23 %). It is worth noting that the most prevalent complaints were a violation of construction integrity (82.31 %), gum bleeding (73.08 %), and unpleasant mouth odour (72.31 %). There were also complaints about sharp edges of orthopaedic constructions

(49.23 %), violation of occlusal relationships (24.62 %), and mobility of supporting teeth (20 %).

We note that in patients with dental row defects in the frontal area, orthopaedic treatment using metal-plastic bridge prostheses (46 %) and solid-cast supporting crowns (35 %) predominates.

One of the leading quality characteristics of a fixed orthopaedic structure is its duration of use by the patient. According to literature sources, the service life of a fixed metal and plastic orthopaedic structure is up to 5 years. After this period, they should be examined and routinely replaced as the plastic ages and loses colour, consequently reducing its functional and aesthetic characteristics. Our collected data indicate that 53 patients have had structures fixed for 5 to 10 years (41 %), and 52 patients have had structures for more than 10 years (40 %). In contrast, only 7 patients have structures less than 3 years old (5 %) and 18 patients have structures from 3 to 5 years old (14 %). The number of supporting teeth in orthopaedic structures was also determined: 1 supporting tooth in 16.15 % of patients; 2 supporting teeth in 23.08 % of patients; 3

supporting teeth in 24.62 % of patients; 4 supporting teeth in 22.31 % of patients; 5 supporting teeth in 11.54 % of patients; 6 supporting teeth in 0.77 % of patients; and 7 supporting teeth in 1.54 % of patients. Since the sample included patients with fixed orthopaedic structures in the frontal area, it was important to determine their localization in relation to the jaws. Thus, 60 % were in the frontal area of the upper jaw and 40 % in the frontal area of the lower jaw, suggesting that patients' aesthetic requirements for fixed orthopaedic structures are higher when located on the upper jaw.

The results of examining 130 patients indicate a high prevalence of dental row defects and a low level of orthopaedic treatment using fixed orthopaedic and dental prosthetic constructions, resulting in an unsatisfactory level of aesthetics and functionality of these constructions.

Keywords: dental rows defects, fixed orthopaedic constructions, complications after orthopaedic treatment.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 05.04.2025 р.

Стаття прийнята до друку 08.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.20
UDC 616.071+616.681+616.379-008.64

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE SPERMATOGENIC EPITHELIUM OF THE TESTES OF YOUNG RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

I.-A.V. Kondrat

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Pathological Anatomy
Ivano-Frankivsk, Ukraine*

ORCID ID: 0000-0003-3284-7057, e-mail andriu_kondrat@ukr.net, Scopus ID: 58539659900

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is one of the most common endocrine pathologies globally, accompanied by numerous complications including reproductive disorders in men, particularly pathological changes in the spermatogenic epithelium leading to infertility. Streptozotocin-induced diabetes mellitus (SDM) in experimental animals serves as an adequate model for studying the pathogenesis of diabetic complications. The aim of this study was to establish the features of pathomorphological changes in the spermatogenic epithelium of 2-month-old rats' testes with streptozotocin-induced diabetes mellitus in the dynamics of the disease over a period of 42 days. The study included 50 white outbred male rats (2 months old, initial weight 150-180g), divided into control (n=20) and experimental (n=30) groups. SDM was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (60 mg/kg). Material was collected on days 14, 28, and 42 of the experiment. Histological, electron microscopic, and morphometric research methods were employed to determine the diameter of convoluted seminiferous tubules, the diameter of their lumen, the height of the spermatogenic epithelium, the tubule differentiation index (TDI), and the spermatogenesis index (SI). The results showed that pathomorphological changes developed in stages. On day 14, testicular histostructure remained mostly preserved with minor changes in spermatogenic epithelium height (decrease to $63.78 \pm 8.15 \mu\text{m}$ compared to control $70.33 \pm 9.81 \mu\text{m}$, $p < 0.05$) and ultrastructural dystrophic changes were detected in supporting epitheliocytes and spermatogenic cells, primarily in mitochondria. By day 28, interstitial tissue edema appeared, cells of the adluminal compartment lost connection and exfoliated into the lumen of the convoluted seminiferous tubule. The height of the spermatogenic epithelium continued to decrease to $57.16 \pm 10.17 \mu\text{m}$ (control $99.33 \pm 16.77 \mu\text{m}$, $p < 0.05$), while the tubule lumen diameter increased by 16.2 % ($p < 0.05$). The TDI was $81.56 \pm 9.52 \%$ (control $90.34 \pm 5.59 \%$, $p < 0.05$) and the SI was $15.25 \pm 17.05 \%$ (control $22.65 \pm 17.95 \%$, $p < 0.05$). By day 42, pronounced atrophic-destructive changes were observed: vacuolar and hydropic dystrophy of spermatogonia, apoptosis and necrosis of spermatocytes, and near-complete absence of spermatids. The diameter of convoluted seminiferous tubules decreased to $237.37 \pm 43.39 \mu\text{m}$ (control $308.57 \pm 34.87 \mu\text{m}$, $p < 0.05$), epithelium height to $53.29 \pm 4.08 \mu\text{m}$ (control $109.74 \pm 17.54 \mu\text{m}$, $p < 0.05$), and lumen diameter increased to $130.78 \pm 43.82 \mu\text{m}$ (control $89.11 \pm 4.76 \mu\text{m}$, $p < 0.05$). In conclusion, pathomorphological changes in the spermatogenic epithelium of the testes of 2-month-old rats with SDM are characterized by progressive deterioration, transforming from minimal ultrastructural disorders in early stages (day 14) to pronounced dystrophic-destructive changes with atrophy of the spermatogenic epithelium and impaired spermatogenesis at the late stage (day 42). The height of the spermatogenic epithelium decreases by 51.4% compared to the control, while SI decreases by 33 %, indicating a significant impairment of reproductive function in experimental diabetes.

Keywords: streptozotocin-induced diabetes mellitus, spermatogenic epithelium, testes, ultrastructural changes, morphometry, experimental animals, reproductive function, atrophic-destructive changes, spermatogenesis index, convoluted seminiferous tubules.

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is one of the most common endocrine pathologies, affecting approximately 537 million people worldwide, with a projected increase to 783 million by 2045 [1]. According to the International Diabetes Federation, the prevalence of DM among the adult population of Ukraine is 7.1%, which corresponds to approximately 2.3 million patients [2, 3]. The problem of reproductive function disorders in men with DM deserves special attention, as they occur in 35-55 % of cases [4, 5].

Among the complications of DM that affect the male reproductive system, the most common are diabetic neuropathy and microangiopathy of the reproductive organs [5, 6]. The pathomorphological substrate of these disorders includes changes in the spermatogenic epithelium, which lead to oligozoospermia, asthenozoospermia, and teratozoospermia [7-9]. However, despite a significant number of studies dedicated to the problem of diabetic gonadopathy, the pathomorphological changes in the

spermatogenic epithelium during the dynamics of DM development remain insufficiently studied.

Experimental models of DM in animals are an important tool for understanding the pathogenesis of diabetic complications. Streptozotocin-induced diabetes mellitus (SDM) is considered an adequate model that reproduces the main pathogenetic mechanisms of type 1 DM development and its complications [10, 11]. The study of the effect of SDM on young sexually immature animals is particularly relevant, as it allows for the assessment of the impact of metabolic disorders on the formation of the reproductive system [12-14].

The study of pathomorphological changes in the spermatogenic epithelium of the testes in SDM has not only theoretical but also practical significance, as it can contribute to the development of new methods for diagnosing and treating reproductive function disorders in men with DM.

The aim of the study. To establish the features of pathomorphological changes in the spermatogenic

epithelium of the testes of 2-month-old rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus in the dynamics of the disease over 42 days, which will deepen the understanding of the pathogenesis of diabetic complications in the reproductive system. This study aims to identify sequential structural changes in testicular tissues at different stages of diabetes development, which has not only theoretical significance for understanding the mechanisms of spermatogenesis impairment but also practical value for developing new methods for early diagnosis and treatment of reproductive function disorders in young men with diabetes mellitus.

Materials and methods. The study was conducted on 50 white outbred male rats aged 2 months with an initial weight of 150-180 g, obtained from the vivarium of Ivano-Frankivsk National Medical University. The animals were kept in standard vivarium conditions with free access to water and food. All experiments were conducted in accordance with the "General Ethical Principles of Animal Experiments" (Ukraine, 2001) and the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986).

The animals were divided into 2 groups: control (n=20) and experimental (n=30). SDM was modeled in rats of the experimental group by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (Sigma, USA) at a dose of 60 mg/kg, dissolved in 0.1 M citrate buffer (pH 4.5). The control group of animals was administered an equivalent volume of citrate buffer. The development of diabetes was verified by determining blood glucose levels using an Accu-Chek Active glucometer (Roche Diagnostics, Germany) on day 3 after streptozotocin administration. A glucose level above 13 mmol/L was considered the criterion for DM development.

Material for the study was collected on days 14, 28, and 42 of the experiment after euthanasia of the animals by decapitation under thiopental anesthesia. The testes were fixed in a 10% solution of neutral formalin and Bouin's fluid for light optical examination, as well as in a 2.5% solution of glutaraldehyde followed by post-fixation in a 1% solution of osmic acid for electron microscopic examination.

Paraffin sections with a thickness of 5-7 μm were stained with hematoxylin and eosin according to the standard technique. Semi-thin sections with a thickness of 1 μm were stained with methylene blue. Ultrathin sections were contrasted with uranyl acetate and lead citrate according to Reynolds' method and examined under a PEM-125K electron microscope.

Morphometric analysis was performed using ImageJ software. The following parameters were determined: diameter of convoluted seminiferous tubules, diameter of their lumen, height of the spermatogenic epithelium. The tubule differentiation index (TDI) was calculated as the percentage of convoluted seminiferous tubules containing more than 3 rows of spermatogenic cells. The spermatogenesis index (SI) was defined as the percentage of convoluted seminiferous tubules containing spermatozoa.

Statistical processing of the results was carried out using Statistica 10.0 software. The normality of data distribution was checked with the Shapiro-Wilk test. For normal distribution, Student's t-test was applied; for non-normal distribution, the non-parametric Mann-Whitney U-

test was used. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results of the research and their discussion. In the control group of 2-month-old rats at the ultrastructural level, spermatogenic epithelium and Sertoli cells (sustentocytes) were located on the basal membrane of the convoluted seminiferous tubules. In the basal part of the convoluted seminiferous tubules, spermatogonia were located, and closer to their lumen - second-order spermatocytes and spermatids. The spermatogenic epithelium was divided by lateral contacts of sustentocytes into two compartments: basal and adluminal.

In the connective tissue layers between the convoluted seminiferous tubules, there were vessels, fibroblasts, and groups of interstitial endocrinocytes. The latter were characterized by electron-dense cytoplasm, numerous elongated young mitochondria, densely packed cisterns of smooth endoplasmic reticulum, and isolated secretory granules of moderate electron density.

On day 14 of SDM development, the histostructure of the testes of 2-month-old rats remained predominantly preserved. In some convoluted seminiferous tubules, a decrease in the height of spermatogenic epithelium and less dense cell packing were observed. According to morphometric analysis, the diameter of the convoluted seminiferous tubules and their lumen did not significantly differ from the control indicators and amounted to $209.28 \pm 19.84 \mu\text{m}$ (control - $219.28 \pm 21.79 \mu\text{m}$, $p > 0.05$) and $81.72 \pm 7.94 \mu\text{m}$ (control - $78.62 \pm 3.81 \mu\text{m}$, $p > 0.05$), respectively. There was a tendency to decrease the height of the spermatogenic epithelium to $63.78 \pm 8.15 \mu\text{m}$ (control - $70.33 \pm 9.81 \mu\text{m}$, $p < 0.05$). The tubule differentiation index (TDI) did not change significantly and was $87.64 \pm 5.5\%$ (control - $91.71 \pm 7.18\%$, $p > 0.05$) (Fig. 1).

On the ultrastructural level in the convoluted seminiferous tubules of diabetic rats, dystrophic changes were observed both in supporting epitheliocytes and in spermatogenic cells. In the Sertoli cells, the most pronounced changes occurred in mitochondria, which became rounded due to edema, their cristae were disorganized and partially destroyed, forming electron-transparent voids inside the organelles. The nuclei of spermatogonia were lightened due to chromatin condensation into separate clumps, and the cisterns of the smooth endoplasmic reticulum were expanded. In some spermatocytes and spermatids, apoptotic bodies were detected, indicating activation of cellular death processes in DM.

On day 28 of SDM development, edema of the interstitial tissue of the testes was noted. The cells of the adluminal compartment lost connection with each other and were exfoliated into the lumen of the convoluted seminiferous tubule. In the spermatogenic epithelium of the testes of rats in the experimental and control groups, it was still possible to trace the process of spermatogenesis and visualize spermatogonia and spermatocytes at different stages of the cell cycle.

On the ultrastructural level in the convoluted seminiferous tubules of diabetic rats, dystrophic changes were observed both in supporting epitheliocytes and in spermatogenic cells. In the Sertoli cells, the most pronounced changes occurred in mitochondria, which became rounded due to edema, their cristae were disorganized and partially destroyed, forming electron-transparent voids inside the organelles.

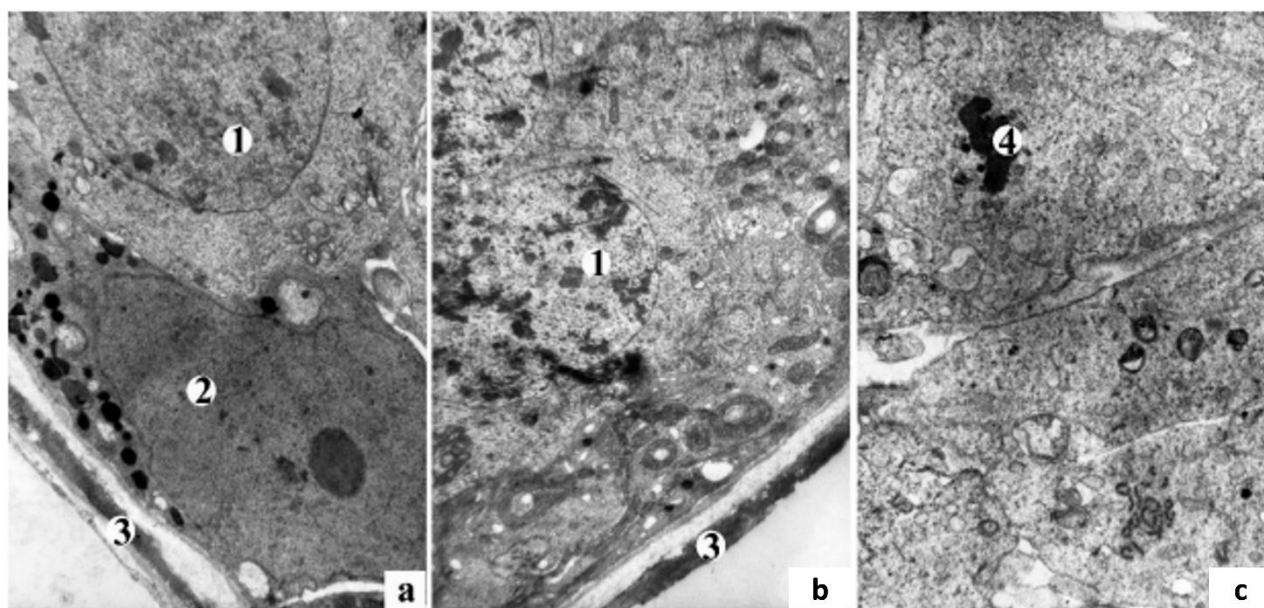


Fig. 1. Features of the ultrastructural organization of convoluted seminiferous tubules of a control rat (a) and with SDM (b, c) on day 14 of the experiment. Electron micrographs. Magnification: a, b) x4800, c) x6400

The nuclei of spermatogonia were lightened due to chromatin condensation into separate clumps, and the cisterns of the smooth endoplasmic reticulum were expanded. In some spermatocytes and spermatids, apoptotic bodies were detected, indicating activation of cellular death processes in DM.

On day 28 of SDM development, edema of the interstitial tissue of the testes was noted. The cells of the adluminal compartment lost connection with each other and were exfoliated into the lumen of the convoluted seminiferous tubule. In the spermatogenic epithelium of the testes of rats in the experimental and control groups, it was still possible to trace the process of spermatogenesis and visualize spermatogonia and spermatocytes at different stages of the cell cycle.

In spermatocytes, apoptotic bodies, karyopyknosis and karyolysis, destruction of structural components of the Golgi complex and smooth endoplasmic reticulum were observed. During this period of SDM development, intercellular edema was detected in the spermatogenic epithelium, which often led to desquamation of cells of the luminal compartment into the lumen of the convoluted seminiferous tubules.

At day 42 at the ultrastructural level in the testicular parenchyma of 2-month-old rats, the development of vacuolar dystrophy in most cells of the spermatogenic epithelium is notable. In Sertoli cells, vacuolar dystrophy, expansion and destruction of smooth endoplasmic reticulum cisterns, disorganization and destruction of mitochondrial cristae, appearance of vacuoles and lipid droplets are observed (Fig. 3 a). The most pronounced changes in the spermatogenic epithelium of the testes occur in spermatogonia. The latter show development of vacuolar and

hydropic dystrophy, which ultimately leads to colliquative necrosis of these cells. In spermatocytes at various stages of maturation, the following are noted: nuclear edema and karyolysis, apoptosis, vacuolar dystrophy, proliferation and expansion of smooth endoplasmic reticulum cisterns, increased number of lysosomes, and appearance of autophagosomes (Fig. 3 b). In spermatocytes, apoptotic changes are often detected alongside necrotic changes. In 2-month-old rats with SDM, spermatids are practically not detected, whereas in the control group they are differentiated even at the histological level, indicating impairment of the spermatogenesis process and atrophy of the spermatogenic epithelium.

Conclusion. The progressive nature of morpho-functional changes in the spermatogenic epithelium of the testes of 2-month-old rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus has been established: from minimal ultrastructural disorders of mitochondria in Sertoli cells and spermatogenic cells (day 14) to pronounced destructive changes with disruption of intercellular contacts, reduction of TDI to 81.56% and SI to 15.25% (day 28), and at the late stage (day 42) - to severe atrophic-destructive changes of all cellular components with the development of necrosis, karyolysis and cell apoptosis, reduction of spermatogenic epithelium height by 51.4% and increase of tubule lumen diameter by 46.8%. These changes are irreversible and indicate a significant impairment of reproductive function in young animals, which can serve as a basis for developing methods for early diagnosis of reproductive function disorders in young men with diabetes mellitus.

Conflict of interest: absent.

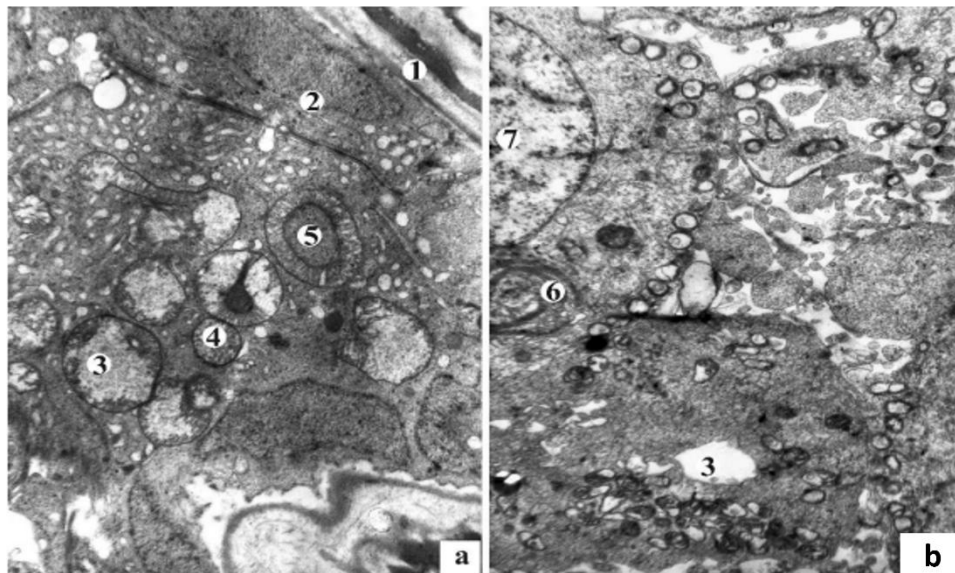


Fig. 2. Vacuolar dystrophy of Sertoli cells (a), spermatocytes and spermatids (b) on day 28 of SDM. Electron micrographs. Magnification: a, b) x6400

Designations: 1 – basal membrane; 2 – Sertoli cell, 3 – vacuole, 4 – mitochondria, 5 – myelin-like inclusion in mitochondria, 6 – Golgi complex, 7 – karyolysis in spermatocyte.

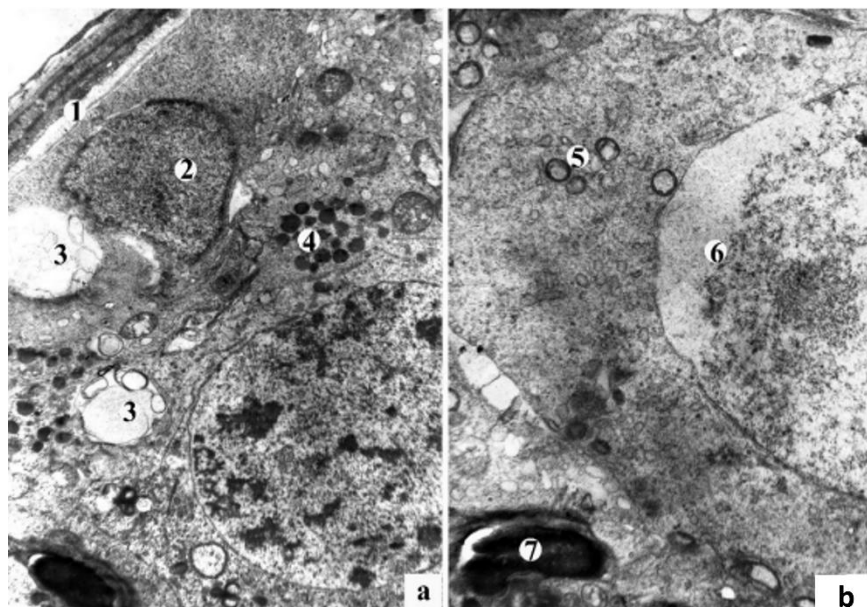


Fig. 3. Ultrastructural changes in the testes of 2-month-old rats on day 42 of SDM. Electron micrographs. Magnification: a) x4800, b) x6400

Designations: 1 – basal membrane; 2 – Sertoli cell, 3 – vacuole, 4 – lysosomes, 5 – proliferation and expansion of smooth endoplasmic reticulum cisterns in spermatogonia, 6 – karyolysis in spermatocyte, 7 – lipid inclusions.

References:

1. Elkhalfifa AM, Nazar M, Ali SI, Khursheed I, Taifa S, Ahmad Mir M, et al. Novel therapeutic agents for management of diabetes mellitus: a hope for drug designing against diabetes mellitus. *Life*. 2024; 14(1):99. <https://doi.org/10.3390/life14010099>
2. Kani ER, Karaviti E, Karaviti D, Gerontiti E, Paschou IA, Saltiki K, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus. *Endocrine*. 2024; 87:875-890. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-04050-5>
3. Kondrat I-AV, Shponka IS, Shynkarenko TV. Age-based immunomorphological analysis of rat testis in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Патологія*. 2021; 18(1):12-18. Available from: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228851>
4. Dilixiati D, Waili A, Tuerxunmaimaiti A, Tao L, Zebibula A, Rexiati M. Risk factors for erectile dysfunction in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2024; 15:1368079. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1368079>

5. Huang K, Yin S, Xiao Y, Wang J, Cui J, Wang J, et al. Sexual dysfunction in patients with diabetes: association between remnant cholesterol and erectile dysfunction. *Lipids Health Dis.* 2024; 23(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02046-8>
6. Huang R, Chen J, Guo B, Jiang C, Sun W. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Mol Med.* 2024; 30(1):2-15. <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00771-x>
7. Kulkarni A, Thool AR, Daigavane S, Aditi S. Understanding the clinical relationship between diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: a comprehensive review. *Cureus.* 2024; 16(3):1-15. <https://doi.org/10.7759/cureus.56674>
8. Adiguzel C, Karaboduk H, Uzunhisarcikli M. Protective role of melatonin against abamectin-induced biochemical, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in the testicular tissues of rats. *Microsc Microanal.* 2024; 30(5):962-977. Available from: <https://doi.org/10.1093/mam/ozae080>
9. Pattnaik A, Sahoo GP, Maurya V, Panghal A, Kumar V, Jena G. Dimethyl Fumarate Protects Diabetes-Induced Testicular Toxicity in Rats: Investigations on Nrf-2/HO-1 and β -Catenin/OCT-4 Signalling Pathways. *J Biochem Mol Toxicol.* 2025; 39(4):e70209. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbt.70209>
10. Taha M, Ali LS, El-Nablaway M, Ibrahim MM, Badawy AM, Farage AE, et al. Multifaceted impacts of monosodium glutamate on testicular morphology: insights into pyroptosis and therapeutic potential of resveratrol. *Folia Morphol.* 2025; 84(1):151-166. Available from: <https://doi.org/10.5603/fm.99434>
11. Hassanin HM, Kamal AA, Ismail OI. Resveratrol ameliorates atrazine-induced caspase-dependent apoptosis and fibrosis in the testis of adult albino rats. *Sci Rep.* 2024; 14(1):17743. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67636-z>
12. Laag SM, Mostafa MS, El-Sawaf ME, Abd Ellatif RA. Effect of orlistat versus lipo-6 black on the testis of adult obese albino rats: histological and histomorphometric study. *Tanta Med J.* 2024; 52(2):142-150.
13. Kiani M, Mehranjani MS, Shariatzadeh MA. Empagliflozin reduces the adverse effects of diabetes mellitus on testicular tissue in type 2 diabetic Rats: A stereological and biochemical study. *Biochem Pharmacol.* 2024; 223:116135. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116135>
14. Badejogbin OC, Chijioke-Agu OE, Olubiyi MV, Agunloye MO. Pathogenesis of testicular dysfunction in diabetes: exploring the mechanism and therapeutic interventions. *J Assist Reprod Genet.* 2025; 42:367-379. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10815-024-03314-3>

УДК 616.071+616.681+616.379-008.64

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СПЕРМАТОГЕННОМУ ЕПІТЕЛІІ ЯЄЧОК МОЛОДИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

І.-А.В. Кондрат

Івано-Франківський національний медичний
університет, кафедра патологічної анатомії
м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID ID: 0000-0003-3284-7057,
Scopus ID: 58539659900,
e-mail: andriiu_kondrat@ukr.net

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є однією з найпоширеніших ендокринних патологій у світі, що супроводжується численними ускладненнями, у тому числі порушення репродуктивної функції у чоловіків. Метою дослідження було встановити особливості патоморфологічних змін у сперматогенному епітелії яєчок 2-місячних щурів при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті (СЦД) протягом 42 діб. Дослідження проведено на 50 білих беспородних щурах-самцях, розподілених на контрольну (n=20) та експериментальну (n=30) групи. СЦД викликали одноразовим введенням стрептозотоцину (60 мг/кг). Матеріал забирали на 14, 28 та 42 добу експерименту, застосовуючи гістологічні, електронно-мікроскопічні та морфометричні методи. Встановлено стадійність розвитку патоморфологічних змін. На 14 добу гістоструктура яєчка залишалася переважно збереженою з незначним зменшенням висоти сперматогенного епітелію та ультраструктурними змінами в підтримуючих епітеліоцитах. На 28 добу спостерігався набряк інтерстиційної тканини, відшарування клітин адлюменального компартменту, зменшення висоти сперматогенного епітелію до 57,16±10,17 мкм (контроль – 99,33±16,77 мкм) та зниження індексу сперматогенезу. На 42 добу виявлено виражені атрофічно-деструктивні зміни: вакуольна та гідропічна дистрофії сперматогоній, апоптоз і некроз сперматоцитів, зменшення діаметру звивистих сім'яних трубочок до 237,37±43,39 мкм (контроль – 308,57±34,87 мкм), зниження висоти сперматогенного епітелію на 51,4 % та індексу сперматогенезу на 33%. Таким чином, патоморфологічні зміни у сперматогенному епітелії при СЦД прогресують від мінімальних структурних порушень до виражених дистрофічно-деструктивних змін з атрофією та значним порушенням репродуктивної функції.

Ключові слова: стрептозотоцин-індукований цукровий діабет, сперматогенний епітелій, яєчка, ультраструктурні зміни, морфометрія, експериментальні тварини, репродуктивна функція, атрофічно-деструктивні зміни, індекс сперматогенезу, звивисті сім'яні трубочки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Стаття надійшла в редакцію 03.03.2025 р.

Стаття прийнята до друку 01.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.25
УДК 615.32+582.639.14ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ МІКРО- ТА МАКРОЕЛЕМЕНТІВ *PENTAPHYLLOIDES FRUTICOSA* (L.) O. SCHWARZ (*DASIPHORA FRUTICOSA* (L.) RYBD.)

Т.З. Костащук, А.Р. Грицик

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID ID: 0000-0002-2495-4509, e-mail: tkostashchuk@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0001-7335-887X, Scopus ID: 57221440703, e-mail: agrycyk@ifnmu.edu.ua

Резюме. Метою нашого дослідження було визначення складу та рівня накопичення мікро- та макроелементів у пагонах курільського чаю кущового *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.) та доцільність подальшого впровадження у медичну практику.

Для розвідки використовували пагони *Pentaphylloides fruticosa* жовтокріткового сорту, заготовлені на дослідних ділянках лікарських рослин Івано-Франківського національного медичного університету та в с. Вікторів Івано-Франківської області. Методом атомно-емісійної спектроскопії встановили якісний та кількісний склад макро- і мікроелементів у пагонах *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz.

P. fruticosa (L.) O. Schwarz (*D. fruticosa* (L.) Rybd.) родини *Rosaceae* має високу адаптивність до різноманітних ґрунтово-кліматичних умов, завдяки чому активно використовується в декоративному озелененні. Відомо понад 150 сортів такої рослини, які відрізняються декоративними характеристиками. Елементарний склад рослини є важливою характеристикою, що відображає як видові особливості рослини, так і умови середовища її зростання. Накопичення таких макроелементів як кальцій (Ca), калій (K), магній (Mg), фосфор (P), натрій (Na) та мікроелементів заліза (Fe), марганцю (Mn), міді (Cu), цинку (Zn) в пагонах курільського чаю кущового дозволяє стверджувати, що вид *P. fruticosa* (L.) O. Schwarz (*D. fruticosa* (L.) Rybd.) є перспективним для створення нових лікарських засобів та використання у медицині та фармації.

У результаті проведених досліджень методом атомно-емісійної спектроскопії було ідентифіковано дев'ятнадцять елементів та визначено їхній вміст: 5 макро-, 10 мікро- та 4 ультрамікроелементи. В об'єктах виявлено високий вміст життєво важливих для людини елементів: калій (1735–1765 мг/100 г), кальцій (500 мг/100 г), силіцій (125–500 мг/100 г), магній (190–200 мг/100 г), алюміній (34–94 мг/100 г), цинк (15,7–19,8 мг/100 г), манган (9,3–12,6 мг/100 г), стронцій (3,1–4,4 мг/100 г).

Ключові слова: *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.), лікарська рослина сировина, мінеральний склад (макроелементи, мікроелементи), фармакологічна активність, атомно-емісійна спектроскопія, фітохімічний аналіз.

Вступ. Лікарська рослинна сировина є важливим джерелом біологічно активних сполук, які представлені природно збалансованими комплексами з вираженим фізіологічним впливом на організм людини. Вони виконують не тільки структурну функцію, а й беруть участь у ключових фізіологічних процесах, зокрема у регуляції дихання, росту, обміну речовин, кровообігу, ферментативної активності та діяльності центральної нервової системи [1].

Дослідження елементного складу лікарських рослин є актуальним, адже макро- та мікроелементи відіграють важливу роль у формуванні біологічної активності лікарських форм, виготовлених з рослинної сировини.

Визначення кількісного та якісного складу елементів дає змогу оцінити потенційну фармакологічну ефективність та безпечність фітопрепаратів.

Лікарські рослини здатні акумулювати значну кількість макро- та мікроелементів, які є необхідними для нормального функціонування організму людини [2-5]. Ця особливість має важливе значення у контексті профілактики та терапії захворювань, пов'язаних із порушенням мінерального обміну та елементного дисбалансу. У процесі вегетації рослини активно засвоюють хімічні елементи з ґрунтового середовища,

які надалі вивільнюються при одержанні екстрактів і створенні комплексних фітопрепаратів.

Такі рослини можуть розглядатися як перспективні джерела біологічно активних речовин, а також макро- і мікроелементів, що відкриває нові можливості розробки природних засобів для корекції мінерального дисбалансу. Серед представників дикорослої флори особливу наукову зацікавленість викликають види роду *Pentaphylloides* DUNAM, які, за попередніми даними, можуть мати потенціал як джерело біологічно активних речовин, макро- і мікроелементів.

Серед видів роду *Pentaphylloides* DUNAM родини Розові (*Rosaceae*) особливу увагу викликає *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz [6-9]. Це кущ заввишки 15–150 см з гілками, покритими червонувато-коричневою або сірою корою, з продовгувасто-яйцевидними або ланцетовидними, цільнокрайніми, переважно гострими на верхівці, плоскими або часто з більш менш вільними краями листками, які можуть бути розсіяно або доволі волосисті. Квіти жовті, одностатеві, поодинокі або зібрані в китицеподібні чи зонтикоподібні суцвіття. Плід – сім'янка.

Курільський чай кущовий має природний ареал поширення в межах Голарктичної біогеографічної області. Ця область охоплює території Північної півкулі, включаючи Північну Америку, Європу, Азію

(на північ від Гімалаїв), Північну частину Африки. Це вид добре адаптований до різноманітних кліматичних і географічних умов зростання.

Завдяки невибагливості до умов вирощування, здатності адаптуватися до різних факторів навколишнього середовища та можливості заготівлі сировини, *Pentaphylloides fruticosa* становить значний інтерес як перспективна лікарська рослина для фітохімічного аналізу.

Ян Цзен, Ю-Ся Сун, Сю-Хуа Мен і співавт. (2020) та Горяча О.В., Ковальова А.М., Рааль Айн і співавт. (2022) у своїх наукових роботах зазначають, що *Pentaphylloides fruticosa* проявляє протимікробну та противірусну дію, імуностимулюючі властивості, а також знижує рівень холестерину та цукру в крові, може демонструвати значну антиоксидантну активність *in vitro* та захисну дію на *Escherichia coli* під впливом пероксидного стресу [10, 11].

У літературних джерелах описано елементний склад та групи біологічно активних речовин, ідентифікованих у надземних частинах курільського чаю кущового. Це свідчить про те, що мінеральний склад значною мірою залежить від місця зростання рослин, а сировина з Прикарпаття раніше не досліджувалась [10-16].

Мета нашої роботи – дослідження складу мікро- та мікроелементів рослинної сировини курільського чаю кущового (*Pentaphylloides fruticosa*) за допомогою атомно-емісійної спектроскопії.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом вивчення обрано пагони *Pentaphylloides fruticosa* жовто-квіткового сорту, які були заготовлені на дослідних ділянках лікарських рослин Івано-Франківського національного медичного університету та в с. Вікторів Івано-Франківської області в 2024 році. Сировину висушували природним способом у добре вентильованому приміщенні (горищі) за кімнатної температури. Ідентифікацію курільського чаю кущового здійснено з допомогою консультацій к. біол. н., доцентки кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії Івано-Франківського національного університету Світлани Данилів. Важливою умовою для збору сировини була відсутність опадів протягом 3–5 днів перед заготівлею [17-19].

Визначення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів у сировині курільського чаю кущового проводили на базі Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» Національної академії наук України (м. Харків), у відділі аналітичної хімії, на спектрографі ДФС-8 методом атомно-емісійної спектроскопії. Випаровування золи рослини проводили у дуговому розряді змінного струму силою 16 А, напругою 220 В, експозиції 60 с з використанням генератора ІВС-28 та реєстрації спектра випромінювання за допомогою фотографічного методу і вимірювання інтенсивності спектральних ліній окремих хімічних елементів [20].

Зразок сировини курільського чаю кущового поміщали у кварцовий тигель, після чого обробляли сірчаною кислотою та висушували в сушильній шафі при температурі 105 °С для видалення вологи. Після цього тиглі з висушеним матеріалом переносили у холодну муфельну піч, де поступово підвищували температуру до 500 °С протягом однієї години з метою

проведення повного озолення зразка. Після охолодження тиглів до кімнатної температури до кожної проби додавали реагенти, ідентичні тим, що використовувалися для приготування розчину порівняння, дотримуючись однакових кількісних співвідношень. Отримані розчини завантажували у спектральний прилад для подальшого аналізу, за результатами якого фіксували спектри елементного складу зразків.

Для проведення кількісного аналізу застосовували стандартизовані зразки, спеціально створені для визначення вмісту макро- та мікроелементів у сировині *Pentaphylloides fruticosa* після процесу озолення. Як матрицю для підготовки градувальних зразків використовували суміш оксидів та солей металів, склад якої максимально наближався до елементного складу досліджуваної сировини. Серію калібрувальних зразків із вмістом цільових елементів у межах $1-1 \cdot 10^{-3}$ мас.% отримували шляхом багаторазового та ретельного перемішування основної матриці з точно відміряними кількостями оксидів відповідних елементів.

У процесі дослідження використовували графітові спектральні електроди марки «ОСЧ» 7-3, що мали діаметр 6 мм та довжину 50–60 мм. Калібрувальні зразки, а також підготовлені до аналізу проби наносили у спеціальні заглиблення (кратери) електродів: у нижні електроди – заглиблення глибиною 4 мм та діаметром 4,5 мм, а у верхні – заглиблення глибиною 5 мм та діаметром 1,9 мм [20]. Така конфігурація забезпечувала стабільність зразка під час спектрального аналізу та відтворюваність результатів.

Під час проведення вимірювань дотримувалися наступних параметрів експерименту: сила струму дуги змінного струму становила 16 А, температура фази підпалу – 60 °С, частота підпалювальних імпульсів дорівнювала 100 розрядів за секунду. Аналітичний проміжок між електродами встановлювали на рівні 2 мм, ширина вхідної щілини спектрографа складала 0,012 мм, а тривалість експозиції – 60 секунд. Реєстрацію спектрів здійснювали в ультрафіолетовій області спектра в межах довжин хвиль 240–350 нм.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення макро- та мікроелементного складу у пагонах курільського чаю кущового (*Pentaphylloides fruticosa*) наведено у таблиці 1.

У зразках рослинної сировини *Pentaphylloides fruticosa* виявлено дев'ятнадцять мінеральних речовин та визначено їхній вміст.

У пагонах *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.), заготовлених у с. Вікторів Івано-Франківської області в 2024 р., у найбільших кількостях акумулювались (мг/100 г) макроелементи: калій – 1765, кальцій – 500, магній – 190, фосфор – 126, натрій – 50; мікроелементи: ферум – 34,6, силіцій – 500, алюміній – 94. А у пагонах *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.), заготовлених на дослідних ділянках лікарських рослин Івано-Франківського національного медичного університету, у найбільших кількостях накопичувалися макроелементи: калій – 1735 мг/100 г, кальцій – 500 мг/100 г, магній – 200 мг/100 г; мікроелементи: цинк – 19,8 мг/100 г, купрум – 0,71 мг/100 г; ультрамікроелемент нікель – 0,049 мг/100 г.

Таблиця 1

Макро- та мікроелементний склад пагонів курильського чаю кущового (*Pentaphylloides fruticosus*)

Назва елемента	Добова потреба, мг*	Вміст елемента, мг/100г	
		Зразок № 1, с. Вікторів, Івано-Франківська область, 2024 р.	Зразок № 2, дослідні ділянки лікарських рослин ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, 2024 р.
Макроелементи			
Калій (K)	2000–5500	1765	1735
Кальцій (Ca)	800–1200	500	500
Магній (Mg)	300–400	190	200
Фосфор (P)	1200	126	93
Натрій (Na)	1100–3300	50	22
Мікроелементи			
Силіцій (Si)	20–30	500	125
Алюміній (Al)	2–50	94	34
Ферум (Fe)	10–15	34,6	18,6
Цинк (Zn)	15	15,7	19,8
Манган (Mn)	2–5	12,6	9,3
Стронцій (Sr)	1	4,4	3,1
Купрум (Cu)	1,5–3,0	0,69	0,71
Молибден (Mo)	0,075–0,250	0,063	<0,03
Плюмбум (Pb)	0,1–0,2	<0,03	<0,03
Кадмій (Cd)	0,02	<0,01	<0,01
Ультрамикроелементи			
Нікель (Ni)	0,3–0,6	0,031	0,049
Кобальт (Co)	Близько 0,2	<0,03	<0,03
Арсен (As)	0,01–0,03	<0,01	<0,01
Ртуть (Hg)	0,02	<0,01	<0,01

Примітка: * – добова потреба в елементі дорослої людини [1].

Закономірність накопичення макро- та мікроелементів у пагонах *Pentaphylloides fruticosus* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosus* (L.) Rybd.): K>Ca>Mg>P>Na та Si>Al>Fe>Zn>Mn>Sr>Cu>Mo>Pb>Cd>Ni>Co>As>Hg відповідно.

Вміст токсикологічно важливих неорганічних елементів не перевищував допустимих концентрацій у досліджуваній сировині курильського чаю кущового відповідно до визначених загальних санітарних норм.

Мінеральні елементи відіграють ключову роль у профілактиці та лікуванні широкого спектра патологічних станів [1]. Аналізуючи добові потреби організму дорослої людини в основних макро- та мікроелементах порівняно з кількісним вмістом цих компонентів у сировині курильського чаю кущового, можна зробити низку важливих висновків. Макро- і мікроелементи екстрагуються разом з іншими БАР із ЛРС і тому можуть впливати як на фармакологічну активність, так і на біодоступність субстанцій.

Калій сприяє зменшенню проявів алергічних реакцій, нормалізації кишкової моторики та м'язового тону, а також стабілізації артеріального тиску [21].

Вміст магнію є важливим з огляду на його роль у забезпеченні нейром'язової провідності, профілактиці судомного синдрому, порушень метаболізму вуглеводів та розвитку рахіту. Дефіцит магнію асоціюють із підвищеною збудливістю нервової системи та низкою метаболічних порушень [22].

Значна концентрація кальцію у досліджуваній сировині обґрунтовує її потенційне використання як профілактичного засобу при станах, що супроводжуються порушенням імунітету, гематопоезу, при

гіподинамії та інтоксикації важкими металами, зокрема свинцем [22].

Алюміній є стабільною складовою клітин і присутній майже в усіх органах людського тіла. Цей елемент відіграє важливу роль у процесах відновлення кісткової, епітеліальної та сполучної тканин, а також впливає на активність травних ферментів [1].

Силіцій, присутній у сировині, є необхідним компонентом у синтезі колагену – основного структурного білка сполучної тканини, що забезпечує механічну міцність та еластичність суглобів, хрящів, судинної стінки та шкірного покриву [23].

Фосфор є важливим елементом для нормального функціонування головного мозку, скелетної та серцевої мускулатури, а також процесів транспорту речовин в організмі. Недостатній рівень фосфору може проявлятися у вигляді загальної втоми, м'язових болів та порушення функціонування печінки [22].

Пагони *Pentaphylloides fruticosus* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosus* (L.) Rybd.) містять мікроелемент купрум (0,69 – 0,71 мг/100 г), який відіграє ключову роль у синтезі статевих гормонів, тироксину, гемі (попередника гемоглобіну), а також нейромедіаторів. Цей мікроелемент необхідний для нормального функціонування сполучної тканини та бере участь у вуглеводному обміні, зокрема у зниженні концентрації глюкози в крові [1].

Цинк, наявний у сировині *Pentaphylloides fruticosus*, впливає на функціональну активність гіпофізарних статевих гормонів, сприяє підвищенню активності фосфатаз та покращує синтетичну функцію печінки. Крім того, він виявляє ліпотропні властивості, зменшуючи жирове навантаження на печінку.

Дефіцит цинку асоціюється з порушенням репродуктивної функції, зокрема безпліддям [24].

Манган, як есенціальний елемент, є необхідним для підтримання нормального метаболізму. Незважаючи на високий вміст цього елемента у сировині *Pentaphylloides fruticosus*, токсичний ефект виключається завдяки наявності ефективного гомеостатичного контролю всмоктування та виведення мангану з організму безпліддям [24].

Пагони *Pentaphylloides fruticosus* містять ферум, що дозволяє розглядати сировину як перспективну при корекції порушень гемопоєзу, імунної відповіді, функціонування центральної нервової системи та метаболічних процесів безпліддям [1].

Таким чином, високий вміст макро- та мікроелементів у пагонах *Pentaphylloides fruticosus* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosus* (L.) Rybd.) обґрунтовує потенційне використання курільського чаю кушового для створення лікарських засобів з актопротекторними, гіпоглікемічними та гепатопротекторними властивостями, а також як компонент функціонального та дієтичного харчування [25].

Отримані результати елементного аналізу сировини *Pentaphylloides fruticosus* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosus* (L.) Rybd.) можуть бути використані під час розробки субстанцій, оцінювання їх фармакологічної активності та прогнозування терапевтичного потенціалу препаратів на її основі.

Висновки. Вперше досліджено склад макро- і мікроелементів пагонів курільського чаю кушового, який вирощують на Прикарпатті. Варто зазначити, що елементний склад *Pentaphylloides fruticosus* зумовлює високу біологічну активність цієї рослини та створює перспективи розробки нових лікарських препаратів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

- Pohorielov MV, Bumeister VI, Tkach HF, Bonchev SD, Sikora VZ, Sukhodub LF, et al. Makro- ta mikroelementy (obmin, patolohiia ta metody vyznachennia): monohrafiia. Sumy: Vyd-vo SumDU. 2010. 147 p. (in Ukrainian)
- Moskalenko AM, Popova NV. Research of mineral composition of *Helichrysum bracteatum* herbal drugs. *Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy*. 2018; 1(54). <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.160>
- Iva Juranović Cindrić, Michaela Zeiner, Eva Glamuzina, Gerhard Stinger. Elemental characterisation of the medical herbs *Salvia officinalis* L. and *Teucrium montanum* L. grown in Croatia. *Microchemical Journal*. 2013 March; 107:185-189. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2012.06.013>
- Armah YS, Nyarko BJB, Akaho EHK, Kyere AWK, Osae S, Boachie KO, Osae EK. Activation analysis of some essential elements in five medicinal plants used in Ghana. *J. Radioanalytical. Nuclear. Chem.* 2001; 250(1):173-176.
- Marschner P. *Marschner's mineral nutrition of higher plants*. Elsevier. 2012. <https://www.sciencedirect.com/book/9780123849052/marschners-mineral-nutrition-of-higher-plants>
- Hrodzinskiy AM. *Likarski roslyny: Entsiklopedychnyi dovidnyk*. K. 1991. 544 p. (in Ukrainian)
- Govaerts R, Nic Lughadha E, Black N, Turner R, Paton A. The World Checklist of Vascular Plants, a continuously updated resource for exploring global plant diversity. 2021 August; 8(1):215. DOI: 10.1038/s41597-021-00997-6.
- Vascular Plants Taxonomy & Bibliography of Croatian Flora. *Dasiphora fruticosus* (L.) Rydb. (*Potentilla fruticosus* L.) <https://hirc.botanic.hr/fcd/DetailFrame.aspx?IdVrste=7975>
- International Plant names index. Available from: <http://www.ipni.org/ipni/idPlant-NameSearch.do?id=188156-2>
- Zeng Y, Sun Y-X, Meng X-H, Yu T, Zhu H-T, Zhang Y-J. A new methylene bisflavan-3-ol from the branches and leaves of *Potentilla fruticosa*. *Nat Prod Res.* 2020; 34(9):1238-45.
- Goryacha OV, Kovaleva AM, Raal A, Ilina TV, Koshovyi OM, Shovkova ZV. Elemental Composition of *Dasiphora fruticosus* (L.) Rydb. Varieties. *The Open Agriculture Journal*. 2022; 16(1):1-6. DOI: 10.2174/18743315-v16-e2201240
- Khan M, Siddiqui MF, Ahmad M. et al. Elemental analysis of some medicinal plants using atomic absorption spectrophotometer. *Biological Trace Element Research*. 2020, 195(2):559-566.
- Liu W, Wang D, Hou X, Yang Y, Xue X, Jia Q, Zhang L, Zhao W, Yin D. Effects of growing location on the contents of main active components and antioxidant activity of *dasiphora fruticosus* (L.) rydb. by chemometric methods. *Chem. Biodivers.* 2018; 15(7):e1800114. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800114>
- Yu D, Pu W, Li D, Wang D, Liu Q, Wang Y. Phenolic compounds and antioxidant activity of different organs of *Potentilla fruticosus* L. from two main production areas of China. *Chem. Biodivers.* 2016; 13:1140-1148. DOI: 10.1002/cbdv.201500512
- Gao W, Shen Y, Zhang H.-J, Tang H, Lin H-W, Qiu F. The chemical constituents of *Potentilla chinensis*. *Pharm. Care Res.* 2007; 7(4):262-264. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/285765119>
- Ganenko TV, Lutskii BI, Larin MF, Vereshchagin AL, Semenov AA. Chemical composition of *Potentilla fruticosus*. I. Flavonoids. *Chem. Nat. Compd.* 1988, 24:387-388.
- Hryhora IM, Solomakha VA. *Osnovy fitotsenolohiyi*. K.: Fitotsentr. 2000. 240 p.
- Kutsyk T, Hlushchenko L. *Doslidzhennya yakosti likarskoyi syrovyny zalezno vid strokiv zberihannya*. *Visnyk ahrarnoyi nauky*. 2021; 11:75-81.
- Kutsyk T, Horlachova I, Hlushchenko L. *Pro vplyv umov zberihannya na yakist likarskoyi roslynnoyi syrovyny*. *Visnyk ahrarnoyi nauky*. 2018; 6:61-66.
- Osmachko AP, et al. Study of macro- and microelements composition of *Veronica longifolia* L. herb and *Veronica teucrium* L. herb and rhizomes, and extracts obtained from the species. *Azerb. Pharmac. Pharmacother. J.* 2017; 17(1):24-28.
- Lanham-New SA, Lambert H, Frassetto L. *Potassium*. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.). 2012; 3(6):820-821. <https://doi.org/10.3945/an.112.003012>
- Ciosek Ž, Kot K, Kosik-Bogacka D, Lanocha-Arędarczyk N, Rotter I. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone

- Tissue. *Biomolecules*. 2021; 11:506. DOI: 10.3390/biom11040506
23. Shahin A, Koushik S, Nasim S, Husna P, Aminul A, Shamim A, et al. Comparative studies of elemental composition in leaves and flowers of *Catharanthus roseus* growing in Bangladesh. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016; 6(1):50-54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.10.003>
24. Khan KY, Khan MA, Niamat R, Munir M, Fazal H, Mazari P, et al. Element content analysis of plants of genus *Ficus* using atomic absorption spectrometer. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2011; 5:317-321.
25. Oliynyk S, Oh S. The Pharmacology of Actoprotectors: Practical Application for Improvement of Mental and Physical Performance // *Biomolecules Therapeutics*. 2012 Sep; 20(5):446-56. DOI: 10.4062/biomolther.2012.20.5.446

UDC 615.32+582.639.14

RESEARCH OF THE COMPOSITION OF MICRO- AND MACRO-ELEMENTS OF PENTAPHYLLOIDES FRUTICOSA (L.) O. SCHWARZ (DASIPHORA FRUTICOSA (L.) RYBD.)

T.Z. Kostashchuk, A.R. Grytsyk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Pharmaceutical Management, Drug
Technology and Pharmacognosy,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-2495-4509,
e-mail: tkostashchuk@gmail.com
Scopus ID: 57221440703,
ORCID ID: 0000-0001-7335-887X,
e-mail: agrycyk@ifnmu.edu.ua*

Abstract. Medicinal plant raw materials are an important source of biologically active compounds, which are represented by naturally balanced complexes with a pronounced physiological effect on the human body, perform not only a structural function, but also participate in key physiological processes, in particular in the regulation of respiration, growth, metabolism, blood circulation, enzymatic activity and activity of the central nervous system.

The study of the elemental composition of medicinal plants is relevant, because macro- and microelements play an important role in the formation of the biological activity of dosage forms made from plant raw materials.

The aim of our study was to determine the composition and level of accumulation of micro- and macroelements in the shoots of *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.), and the feasibility of further implementation in medical practice.

For the study, the shoots *Pentaphylloides fruticosa* were used, harvested at the experimental sites of medicinal plants of the Ivano-Frankivsk National Medical University and in the village of Viktoriv, Ivano-Frankivsk region. By atomic emission spectrography, the qualitative and quantitative composition of macro- and microelements in *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz shoots was established.

P. fruticosa (L.) O. Schwarz (*D. fruticosa* (L.) Rybd.) of the *Rosaceae* family has high adaptability to a variety of soil and climatic conditions, due to which it is actively used in decorative gardening. There are more than 150 varieties of this plant, distinguished by decorative characteristics. The elementary composition of the plant is an important characteristic, reflecting both the species characteristics of the plant and the conditions of its growth environment. The accumulation of such macro elements as calcium (Ca), potassium (K), magnesium (Mg), phosphorus (P), sodium (Na) and micro elements as iron (Fe), manganese (Mn), copper (Cu), zinc (Zn) in the shoots of Shrubby Cinquefoil suggests that the species *P. fruticosa* (L.) O. Schwarz (*D. fruticosa* (L.) Rybd.) is promising for the creation of new medicines and use in medicine and pharmacy.

As a result of the conducted research by atomic emission spectrography, nineteen mineral substances were identified and their content was determined: 5 macro-, 10 micro- and 4 ultramicroelements. The objects revealed a high content of vital elements for humans: potassium (1735-1765 mg/100 g), calcium (500 mg/100 g), silicon (125-500 mg/100 g), magnesium (190-200 mg/100 g), aluminum (34-94 mg/100 g), zinc (15.7-19.8 mg/100 g), manganese (9.3-12.6 mg /100 g), strontium (3.1-4.4 mg/100 g).

Thus, the high content of macro- and microelements in the shoots of *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.) justifies the potential use of Shrubby Cinquefoil for the creation of medicines with actoprotective, hypoglycemic and hepatoprotective properties, as well as as a component of functional and dietary nutrition.

The results of elemental analysis of raw materials *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.) can be used in the development of substances, assessing their pharmacological activity and predicting the therapeutic potential of drugs based on it.

Keywords: *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (*Dasiphora fruticosa* (L.) Rybd.), medicinal plant raw materials, elemental composition (macroelements, microelements), pharmacological activity, atomic emission method, phytochemical analysis.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 24.04.2025 р.

Стаття прийнята до друку 21.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.30
УДК 612.6:616-092: 616.1

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ GESTAЦІЙНИМ ЗБІЛЬШЕННЯМ МАСИ ТІЛА І ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

О.М. Куса, Т.Б. Сніжко, Н.І. Генік, І.В. Кравчук, Н.В. Дрогомирецька, Ю.Б. Моцюк, О.В. Нейко

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-8881-3756, Scopus ID: 57218435181, e-mail: kusalena@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-2053-9041, Scopus ID: 58482140200, e-mail: snizhko.tanya@bigmir.net

ORCID ID: 0000-0001-5755-7537, Scopus ID: 57217244442, e-mail: n.i.henyk@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4550-0415, Scopus ID: 57218435394, e-mail: kivvi@i.ua

ORCID ID: 0000-0002-7371-2450, Scopus ID: 57302680800, e-mail: natalya.vl@ukr.net

ORCID ID: 0000-0001-7681-4455, Scopus ID: 57301887900, e-mail: yulia_m87@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-2408-2664, Scopus ID: 58665287100, e-mail: olganeiko10@gmail.com

Резюме. Гестаційна гіпертензія та преєклампсія є одними з провідних ускладнень вагітності, пов'язаних з підвищеним ризиком материнської і перинатальної захворюваності та смертності. Наукові джерела вказують на наявність зв'язку між індексом маси тіла до вагітності та надмірним гестаційним збільшенням маси тіла (ГЗМТ), і розвитком гіпертензивних розладів у вагітних. Підтвердження цього взаємозв'язку має вагомe значення, оскільки є основою для розробки та впровадження превентивних стратегій у веденні вагітності, спрямованих на контроль над збільшенням маси тіла з метою профілактики гіпертензивних ускладнень. Метою роботи було встановлення взаємозв'язку між рівнем ГЗМТ та розвитком і перебігом гестаційної гіпертензії й преєклампсії у нормотензивних жінок.

Обстежено 125 жінок – 31 вагітна з розвитком гестаційної гіпертензії, 43 вагітних із преєклампсією і 51 жінка з фізіологічною вагітністю. ГЗМТ оцінювали в кожному триместрі і в цілому за вагітність. Статистичний аналіз виконували на основі Microsoft Excel та «Statistica 12.0» (StatSoft Inc., USA).

Доведено, що при надлишковому ГЗМТ достовірно збільшуються шанси розвитку гестаційної гіпертензії [OR=6,67] і преєклампсії [OR=6,67]. Показано, що у пацієток з розвитком преєклампсії у трьох триместрах середня маса тіла була вища відносно групи контролю з найбільшими показниками надбавки ваги у другому і третьому триместрах. Надлишкове ГЗМТ підвищувало ризик розвитку гестаційної гіпертензії до 34 тижнів [OR=6,80] і ранньої преєклампсії [OR=6,30], збільшувало шанси розвитку тяжкої форми преєклампсії [OR=10,31] порівняно з рекомендованим ГЗМТ. При надлишковому ГЗМТ частота розродження до 37 тижнів при гестаційній гіпертензії та преєклампсії була відповідно в 5,0 і 5,1 разів вища проти пацієток у контрольній групі (в обох випадках $p < 0,05$).

Отримані результати мають наукове значення для розробки ефективних стратегій контролю маси тіла під час вагітності від ранніх термінів, що сприяє мінімізації ризику розвитку преєклампсії у жінок з нормальним ІМТ до вагітності.

Ключові слова: вагітність, гестаційне збільшення маси тіла, гестаційна гіпертензія, преєклампсія, акушерські та перинатальні ускладнення.

Вступ. Гіпертензивні розлади під час вагітності, зокрема гестаційна гіпертензія та преєклампсія, залишаються провідною причиною материнської та перинатальної захворюваності і смертності, уражаючи до 10 % усіх вагітностей [1]. У зв'язку з цим особливого значення набуває пошук надійних маркерів-предикторів і розробки ефективних стратегій профілактики гіпертензивних ускладнень вагітності [2-4]. Науково доведено, що ожиріння у жінок до вагітності є одним із найвагоміших факторів ризику розвитку гестаційних гіпертензивних станів, що вказує на його потенціал як об'єкта для профілактичного втручання [5]. Проте зменшення надмірної маси тіла або лікування ожиріння серед жінок репродуктивного віку залишається надзвичайно складним завданням. У зв'язку з цим зростає зацікавленість у вивченні впливу збільшення маси тіла під час вагітності на розвиток і наслідки гіпертензії вагітних, а також у його розгляді як

перспективної мішені для профілактичних і терапевтичних втручань.

Гестаційне збільшення маси тіла (ГЗМТ) є фізіологічною складовою перебігу вагітності, зумовленою комплексом змін в організмі матері, способі життя жінки та розвитком плода. Підвищене споживання поживних речовин, зниження фізичної активності та прогресивне зростання плода сприяють поступовому збільшенню маси тіла вагітної.

Наукові дані свідчать, що як недостатнє, так і надмірне відхилення від рекомендованих норм приросту маси тіла під час вагітності асоціюється з несприятливими акушерськими та неонатальними наслідками, як-от мала для гестаційного віку маса плода, макросомія, кесарів розтин, гестаційний цукровий діабет, затримка редукції маси тіла після пологів та ризик формування ожиріння у дітей [6, 7].

Низка досліджень підтверджує підвищену ймовірність розвитку гіпертензивних ускладнень

вагітності у жінок із надмірним ГЗМТ. Однак більшість з них аналізували сумарний приріст маси тіла за всю вагітність без врахування триместрової динаміки [8]. Деякі публікації вказують на зв'язок між надлишковим ГЗМТ та гіпертензивними розладами переважно у жінок із прегравідарним ожирінням [9] або з підвищеною масою тіла в інтервалі між вагітностями [10].

Метою дослідження було встановлення взаємозв'язку між рівнем гестаційного збільшення маси тіла та розвитком і перебігом гестаційної гіпертензії й прееклампсії у нормотензивних жінок. Особливу увагу було приділено оцінці впливу динаміки приросту маси тіла протягом триместрів на ймовірність виникнення зазначених ускладнень.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження включено 125 вагітних жінок, які знаходилися під спостереженням впродовж 2020-2024 років у комунальному некомерційному підприємстві «Міський клінічний перинатальний центр Івано-Франківської міської ради». Ведення вагітності і розродження пацієнток проводилися на основі клінічних протоколів МОЗ України [11, 12]. Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленій Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Дизайн наукового дослідження розглянуто і схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 114/20 від 21.05.2020 р.). Усі вагітні підписали «Інформовану згоду на участь у дослідженні». Критеріями виключення з дослідження були вік до 18 років, багатоплідна вагітність, наявність надлишкової маси тіла або ожиріння до вагітності, наявність тяжких хронічних соматичних захворювань, хронічної артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

Усіх пацієнток було поділено на три групи: перша група включала 31 вагітну з розвитком гестаційної гіпертензії, друга група – 43 особи з прееклампсією, контрольна група налічувала 51 жінку з фізіологічним перебігом вагітності. Критеріями гестаційної гіпертензії (O13) вважали гіпертензію (систолический артеріальний тиск (АТ) ≥ 140 мм рт. ст. та діастолічний АТ ≥ 90 мм рт.ст.), що виникла після 20 тижнів вагітності і не супроводжувалася протеїнурією аж до пологів, прееклампсію (O14) – наявність артеріальної гіпертензії, що виникла після 20 тижнів вагітності у поєднанні з протеїнурією ($\geq 0,3$ г/добу). Рання прееклампсія – розвиток симптомів до 34 тижнів вагітності, пізня прееклампсія – після 34 тижнів вагітності. Розрізняли помірну прееклампсію, що характеризувалася підвищенням АТ у межах 140-159/90-109 мм рт.ст. та протеїнурією, і тяжку – систолічний АТ ≥ 160 або діастолічний АТ ≥ 110 мм рт.ст. і протеїнурія [13]. Середній вік жінок становив (29,7 \pm 4,2) років (95 % СІ 28,0-31,4) без статистично значущої різниці у групах. Персонароджуючих осіб було 79 із 125 жінок (63,2 %), з повторними пологами – 46 вагітних (36,8 %).

Дані про масу тіла пацієнток до вагітності отримували під час опитування та з медичної документації. Вимірювання маси тіла жінок проводили на електронних вагах зі склянню платформомою Momet

5831 (Угорщина) з точністю до 0,1 кг, зросту – за допомогою ростоміра підлогового РП-2000 (Україна) з точністю до 1,0 см. Індекс маси тіла (ІМТ) вираховували за формулою Кетле (відношення маси тіла (кг) до квадрата зросту (m^2)). Застосовували класифікацію категорії маси тіла за ІМТ згідно з настановами ВООЗ [14].

ГЗМТ оцінювали в кожному триместрі і в цілому за вагітність шляхом вирахування різниці між показниками маси тіла перед пологами і вихідної та інтерпретували згідно з рекомендаціями [ІОМ, накази]. Для обчислення цифрового матеріалу використовували пакет статистичного аналізу на базі Microsoft Excel та програму «Statistica 12.0» (StatSoft Inc., USA). Вираховували М – середню арифметичну величину, SD – стандартне відхилення середньої арифметичної, СІ 95 % – довірчий інтервал, OR – відношення шансів. Різницю між величинами вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення. У роботі встановлено, що середня вихідна маса тіла у жінок першої групи становила 53,99 \pm 2,40 кг, другої групи – 62,51 \pm 3,30 кг без статистично значущої різниці з контрольною групою 54,43 \pm 2,81 кг (в обох випадках $p > 0,05$). Наприкінці вагітності надлишкове ГЗМТ діагностовано в 1,8 ($p < 0,05$) і 2,5 разів ($p < 0,001$) більшого відсотка пацієнток відповідно в першій і другій групах порівняно з часткою вагітних із рекомендованим збільшенням маси тіла (рис. 1). Отже, при надлишковому ГЗМТ достовірно зростають шанси розвитку гестаційної гіпертензії в 3,3 рази (OR=3,31; 95 % СІ: 1,17–9,36; $p < 0,05$) і прееклампсії – у 6,6 рази (OR=6,67; 95 % СІ: 2,60–17,30; $p < 0,001$).

Однак у першій групі вагітних не виявлено достовірної відмінності у середньому рівні маси тіла впродовж вагітності порівняно з групою контролю ($p > 0,05$) (рис. 2). У пацієнток другої групи вже з ранніх термінів вагітності середня маса тіла була вірогідно вища відносно групи контролю (64,04 \pm 3,35) кг проти (55,56 \pm 1,96) кг, $p < 0,05$, така тенденція відмічалася у другому ((70,62 \pm 3,98) кг проти (60,74 \pm 1,87) кг, $p < 0,05$) і третьому триместрах ((80,78 \pm 5,05) кг проти (67,43 \pm 2,11) кг, $p < 0,05$).

Встановлено, що збільшення у вазі під час вагітності найбільш інтенсивно відбувалося у вагітних другої групи. Так, середні показники збільшення маси тіла у цій групі за другий та третій триместри достовірно були вище відносно контрольної групи і становили 6,67 \pm 0,67 кг проти 4,85 \pm 0,59 кг і 10,16 \pm 1,22 кг проти 6,40 \pm 1,02 кг відповідно (в обох випадках $p < 0,05$). І, як продемонстровано на рисунку 3, це мало безпосередній вплив на достовірно вищі середні рівні ГЗМТ у пацієнток цієї групи у другому і третьому триместрах порівняно з контрольною групою (в обох випадках $p < 0,05$). Загальне ГЗМТ у другій групі вірогідно в 1,4 рази перевищувало рівень у групі контролю ($p < 0,05$). У вагітних першої групи не виявлено статистично значущої різниці в динаміці середніх показників маси тіла та ГЗМТ порівняно з неускладненою вагітністю (в обох випадках $p > 0,05$) (рис. 2, 3).

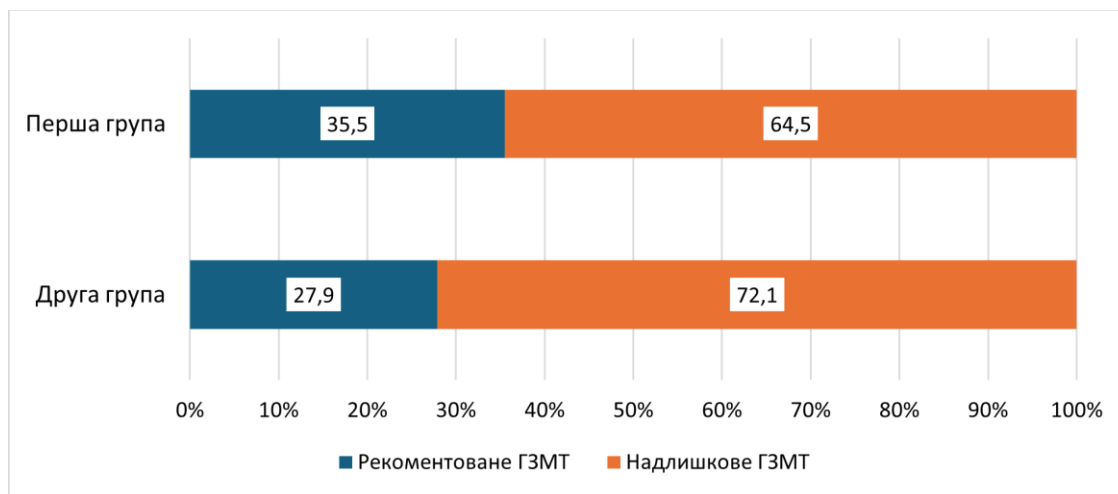


Рис. 1. Розподіл відсотка обмежених вагітних у групах за рівнем гестаційного збільшення маси тіла (ГЗМТ), %; * – (p<0,05), ** – (p<0,001) статистично достовірно порівняно із часткою з рекомендованим ГЗМТ

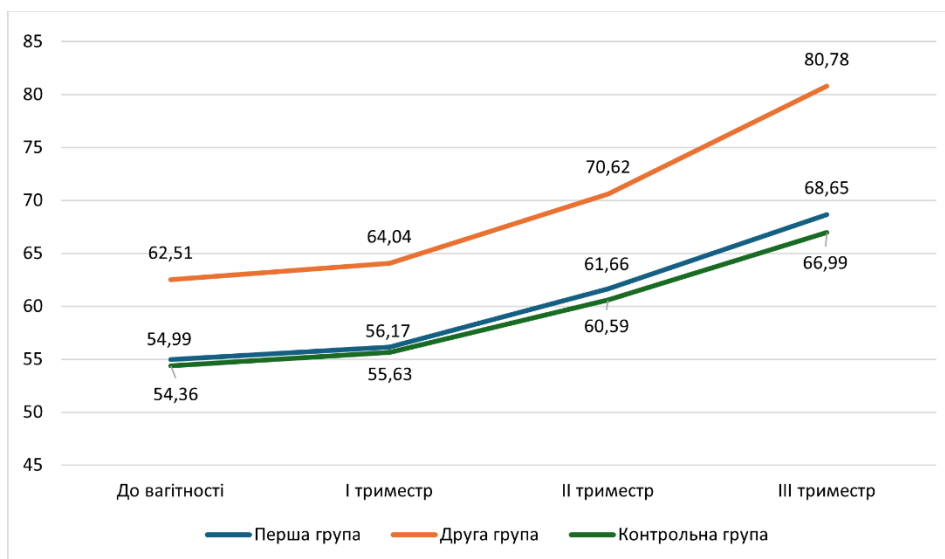


Рис. 2. Динаміка маси тіла в обмежених груп жінок впродовж вагітності, кг; * – порівняно з контрольною групою (p<0,05)

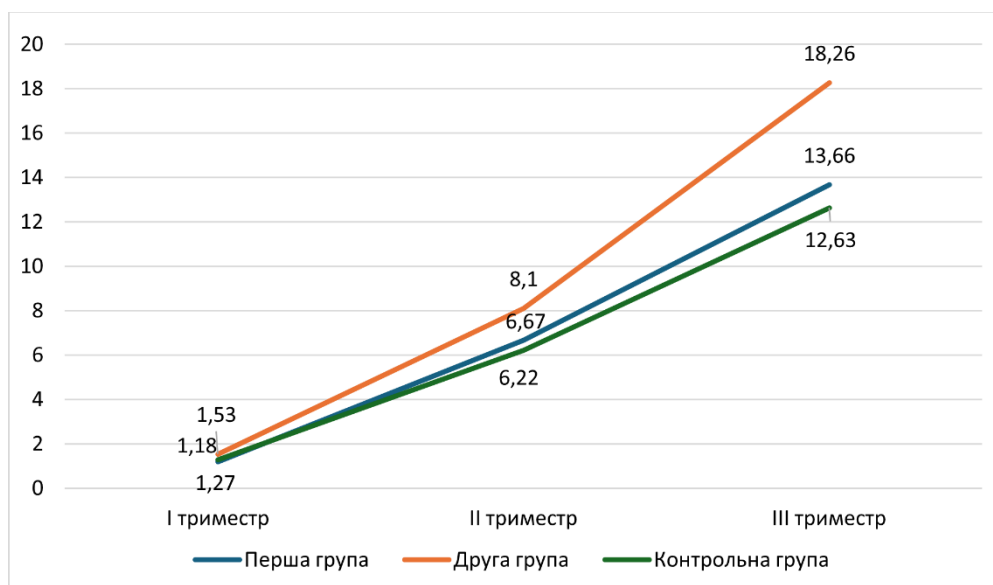


Рис. 3. Динаміка гестаційного збільшення маси тіла в обмежених груп жінок, кг; * – порівняно з контрольною групою (p<0,05)

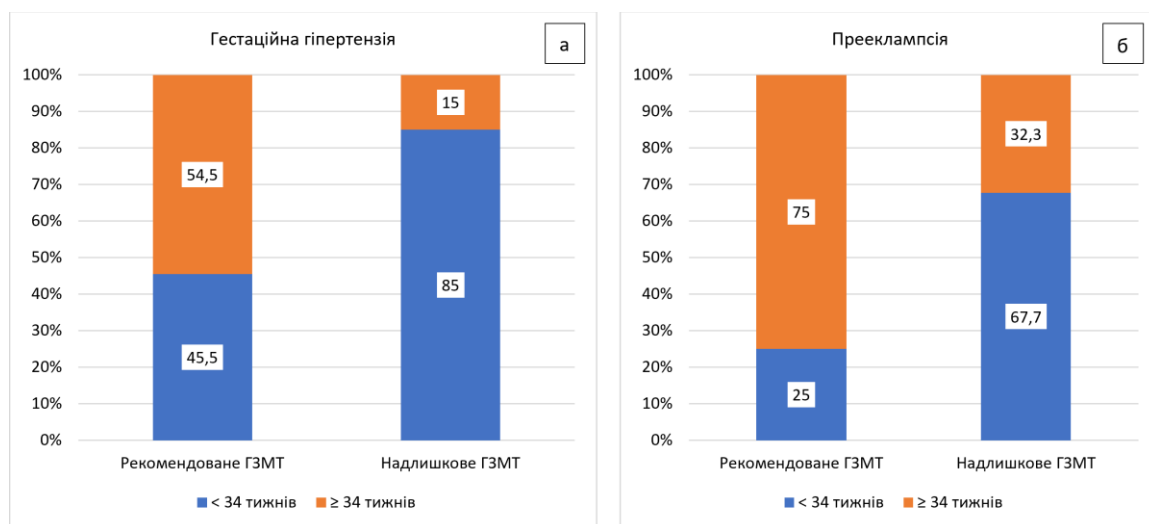


Рис. 4. Розподіл відсотка обстежених вагітних з рекомендованим і надлишковим гестаційним збільшенням маси тіла (ГЗМТ) за виникненням симптомів гестаційної гіпертензії (а) і преєклампсії (б) < 34 тижнів і ≥ 34 тижнів, %; * – порівняно із часткою з рекомендованим ГЗМТ ($p < 0,05$), # – порівняно з терміном ≥ 34 тижнів ($p < 0,05$)

Встановлено, що терміни маніфестації клінічних проявів артеріальної гіпертензії і преєклампсії також визначалися показником ГЗМТ (рис. 4).

У першій групі поява симптомів гіпертензії до 34 тижнів майже в 2 рази була частіше серед вагітних із надлишковим ГЗМТ порівняно із групою з рекомендованим ГЗМТ (85,0 % проти 45,5 %, $p < 0,05$) та в 5,6 разів відносно частки жінок з діагностикою захворювання після 34 тижнів (85,0 % проти 15,0 %, $p < 0,05$) (рис. 4 а). У другій групі маніфестація симптомів ранньої преєклампсії до 34 тижнів у 2,7 рази була частіше у пацієток із надлишковим ГЗМТ відносно жінок із рекомендованим ГЗМТ (67,7 % проти 32,3 %, $p < 0,05$) і порівняно з виникненням преєклампсії після 34 тижнів (67,7 % проти 25,0 %, $p < 0,05$) (рис. 4 б). Таким чином, при надлишковому ГЗМТ статистично значуще збільшуються шанси розвитку гестаційної гіпертензії та ранньої преєклампсії до 34 тижнів відповідно в 6,8 разів (OR=6,80; 95 % CI: 1,23–37,50; $p < 0,05$) і 6,3 разів

(OR=6,30; 95 % CI: 1,39–28,46; $p < 0,05$) порівняно з випадками при рекомендованому ГЗМТ. У дослідженні встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнями ГЗМТ і терміном вагітності, на якому діагностовано гестаційну гіпертензію ($r = -0,77$, $p < 0,001$) і преєклампсію ($r = -0,86$, $p < 0,001$).

У роботі прослідковано залежність ступеня тяжкості преєклампсії від рівня надбавки маси тіла. При рекомендованому ГЗМТ у достовірній більшості вагітних (91,7 %) була помірна преєклампсія ($p < 0,001$) (рис. 5). При надлишковому ГЗМТ майже у половині вагітних розвинулася тяжка преєклампсія, що в 5,8 разів більше проти частки пацієток зі збільшенням маси тіла в рекомендованих межах ($p < 0,05$). Отже, надлишковий гестаційний приріст маси тіла у вагітних із преєклампсією значуще збільшує шанси розвитку тяжкої форми преєклампсії (OR=10,31; 95 % CI: 1,18–89,86; $p < 0,05$).

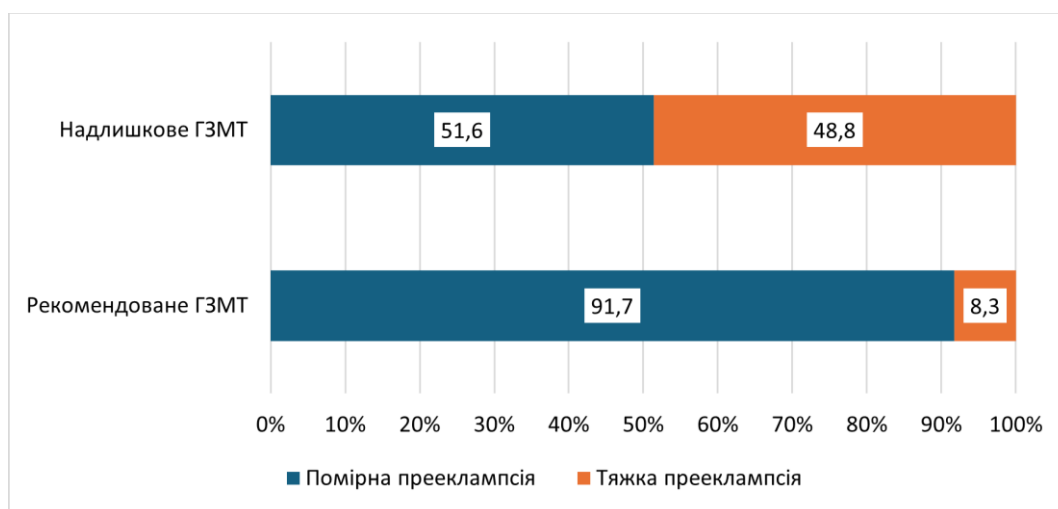


Рис. 5. Розподіл відсотка обстежених вагітних з рекомендованим і надлишковим гестаційним збільшенням маси тіла (ГЗМТ) за ступенем тяжкості преєклампсії, %; * – порівняно із часткою з рекомендованим ГЗМТ ($p < 0,05$), # – порівняно з помірною преєклампсією ($p < 0,05$)

Встановлено, що в контрольній групі достовірна більшість жінок (94,1 %) народили в терміні доношеної вагітності ($p < 0,001$) (рис. 6). У пацієток першої групи незалежно від ГЗМТ також вірогідно переважали відсотки пологів у терміні ≥ 37 тижнів (81,8 % і 70,0 % відповідно при рекомендованому і надлишковому ГЗМТ, в обох випадках $p < 0,05$). Однак у разі високого рівня надбавки маси тіла частота розродження

до 37 тижнів була в 5,1 разів більшою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). В другій групі у пацієток із рекомендованим ГЗМТ частота доношених пологів була 83,3 % ($p < 0,001$). Проте у вагітних із надлишковим приростом маси тіла відсоток жінок з передчасними пологами значуще в 5,0 разів перевищував частку таких пацієток у контрольній групі ($p < 0,05$).

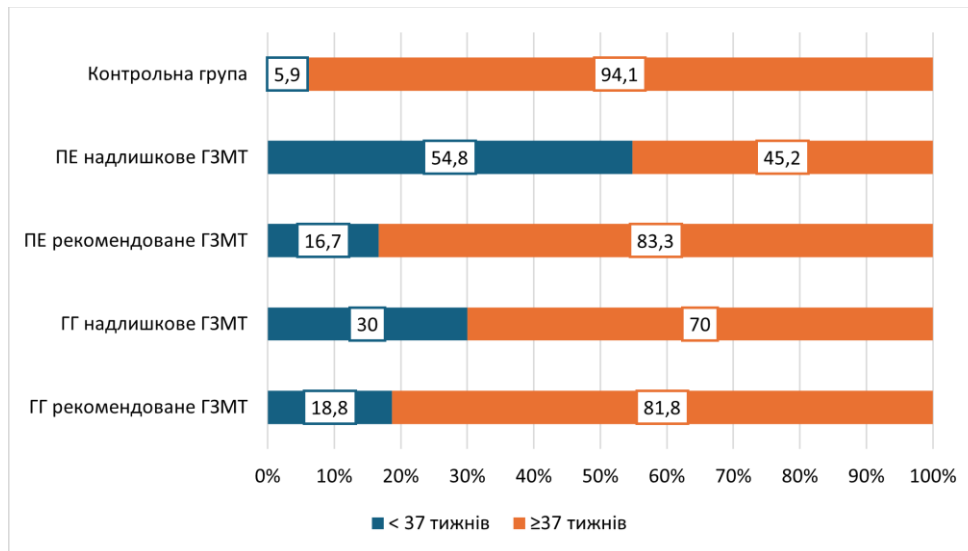


Рис. 6. Розподіл відсотка обстежених вагітних із рекомендованим і надлишковим гестаційним збільшенням маси тіла (ГЗМТ) за терміном розродження < 37 тижнів і ≥ 37 тижнів, %; * – порівняно із часткою з рекомендованим ГЗМТ ($p < 0,05$), # – порівняно з терміном ≥ 37 тижнів ($p < 0,05$)

З практичної точки зору акушерські та перинатальні ускладнення є одним із найбільш вагомих аспектів ГЗМТ. Авторами розглядаються патологічні стани під час вагітності, асоційовані з надлишковим збільшенням маси тіла, зокрема плацентарна дисфункція, гіпертензивні розлади, гестаційний діабет [15]. У роботі підтверджено, що при надлишковому прирості маси тіла достовірно збільшуються шанси розвитку гестаційної гіпертензії в 3,3 рази (OR=3,31; 95 % CI: 1,17–9,36; $p < 0,05$) і преєклампсії – у 6,6 разів (OR=6,67; 95 % CI: 2,60–17,30; $p < 0,001$). Наші дані співпадають із результатами досліджень Macdonald-Wallis et al., Dude et al., у яких надмірний рівень ГЗМТ асоціювався з підвищеним ризиком гестаційної гіпертензії і преєклампсії порівняно із випадками з набором маси тіла в рекомендованих межах (OR, 1.51; 95 % CI, 1.32–1.73 і OR, 2.14; 95 % CI, 1.46–3.12 відповідно) [16, 17].

Згідно з нашими дослідженнями у пацієток із подальшим розвитком преєклампсії вже з ранніх термінів вагітності середня маса тіла була вища проти групи контролю із такою тенденцією в другому і третьому триместрах у взаємозв'язку з вищими показниками приросту маси тіла. Низка науковців вивчали зв'язок між збільшенням ваги в першому або другому триместрі та ризиком преєклампсії. Так, велике популяційне дослідження з Китаю ($n=84\ 656$) показало, що ГЗМТ ≥ 600 г/тиждень між 8 і 18 тижнями було пов'язане з вищим ризиком преєклампсії на 69,0 % порівняно з жінками, які набирали < 200 г на тиждень у групі жінок із нормальним ІМТ [18]. Підвищеного ризику серед вагітних, які набирали від 200 до 599 г на тиждень, не спостерігалося. У когорті ALSPAC з

Великобританії помічалося 31,0 % збільшення ризику гестаційних станів на кожні 200 г за тиждень, збільшених до 18 тижнів, без відмінностей залежно від ІМТ до вагітності [16]. У роботі Hillesund et al. збільшення ваги було вищим у всіх трьох триместрах вагітності з розвитком преєклампсії [19].

На противагу нашим результатам, когортне дослідження у Нідерландах ($n=6956$) не виявило значного зв'язку між збільшенням маси тіла у першому або другому триместрі вагітності та преєклампсією [20]. Когортне дослідження зі Сполучених Штатів вивчало швидкість збільшення маси тіла під час вагітності до 28 тижнів у зв'язку з легкою та тяжкою преєклампсією [21]. Констатовано відсутність зв'язку між швидкістю збільшення ваги вище рекомендованої та легкою або тяжкою формами преєклампсії. Однак, як зазначають автори, враховуючи невелику кількість випадків розвитку преєклампсії, дослідження, ймовірно, мало недостатню потужність для виявлення ефекту. Проте у дослідженні засвідчено 70,0 % підвищення шансів будь-якого гіпертензивного розладу вагітності із загальним надлишковим ГЗМТ.

За нашими спостереженнями у пацієток із надлишковим ГЗМТ маніфестація симптомів гестаційної гіпертензії до 34 тижнів і ранньої преєклампсії була частіше відносно жінок з рекомендованим ГЗМТ і порівняно з виникненням гіпертензії після 34 тижнів. Також високий приріст маси тіла значуще збільшував шанси розвитку тяжкої форми преєклампсії. Hutcheon et al. у шведській когорті жінок, які вперше народжували, підтвердили, що надмірне збільшення ваги під час вагітності до встановлення діагнозу збільшує ризик преєклампсії та сильніше пов'язане з пізнім

початком преєклампсії, ніж з раннім [22]. Zhang et al. у китайському дослідженні засвідчили загалом підвищений ризик без значущої різниці для легкої, тяжкої, ранньої та пізньої форм преєклампсії [23].

Основними механізмами потенційного причинно-наслідкового зв'язку між збільшенням маси тіла та преєклампсією розглядаються такі: жирова тканина є гормонально активним органом, що продукує медіатори запалення і спричинює оксидативний стрес та генералізована системна запальна реакція, яка може прискорити пошкодження ендотеліальних клітин, що призводить до преєклампсії [24]. Tiralongo et al. виявили відмінності в материнській гемодинаміці у першому триместрі вагітності, які можуть вплинути на ризик гіпертензивних розладів [25].

Отримані результати дослідження мають наукове значення для розробки ефективних стратегій контролю маси тіла під час вагітності від ранніх термінів, що сприяє мінімізації ризику розвитку преєклампсії у жінок з нормальним ІМТ до вагітності.

Висновки. У роботі доведено, що у нормотензивних жінок з нормальним ІМТ до вагітності при надлишковому ГЗМТ достовірно збільшуються шанси розвитку гестаційної гіпертензії [OR=6,67] і преєклампсії [OR=6,67]. Показано, що у пацієнок з подальшим розвитком преєклампсії вже з ранніх термінів вагітності середня маса тіла була вища проти групи контролю із такою ж тенденцією в другому і третьому триместрах у взаємозв'язку з вищими показниками приросту маси тіла. Надлишкове ГЗМТ підвищувало ризик розвитку гестаційної гіпертензії до 34 тижнів [OR=6,80] і ранньої преєклампсії [OR=6,30] та збільшувало шанси розвитку тяжкої форми преєклампсії [OR=10,31] порівняно з рекомендованим ГЗМТ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Traub A, Sharma A, Gongora MC. Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Literature Review - Pathophysiology, Current Management, Future Perspectives, and Healthcare Disparities. *US Cardiol.* 2024 Feb 12; 18:e03. DOI: 10.15420/usc.2023.01
2. Nie L, Zhang Z, Yao Q, Chen H, Xu C, Chen L, Liu C, Tu L, Yi Y, et al. The new era of risk assessment for hypertension in pregnancy: From clinical to biochemical markers in a comprehensive predictive model. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2025 Mar; 64(2):253-64. DOI: 10.1016/j.tjog.2024.10.014
3. Henyk N, Bihun R, Maksymenko L, Ostafiichuk S, Perhulyn O, Neiko O, Kinash N. Leptin and visfatin as predictors of gestational hypertensive complications in overweight women. *Problems of Endocrine Pathology.* 2024; 2(81):7-13. DOI: 10.21856/j-PEP.2024.2.01
4. Lin YC, Mallia D, Clark-Sevilla AO, Catto A, Leshchenko A, Yan Q, Haas DM, Wapner R, Pe'er I, Raja A, Sallem-Aouissi A. A comprehensive and bias-free machine learning approach for risk prediction of preeclampsia with severe features in a nulliparous study cohort. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024 Dec 24; 24(1):853. DOI: 10.1186/s12884-024-06988-w
5. Lourenço J, Guedes-Martins L. Pathophysiology of Maternal Obesity and Hypertension in Pregnancy. *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* 2025; 12(3):91. DOI: 10.3390/jcdd12030091
6. Yuan Z, Wang HJ, Su T, Yang J, Chen J, Peng Y, Zhou S, Bao H, et al. The First-Trimester Gestational Weight Gain Associated With *de novo* Hypertensive Disorders During Pregnancy: Mediated by Mean Arterial Pressure. *Front Nutr.* 2022 Apr 13; 9:862323. DOI: 10.3389/fnut.2022.862323
7. Ostafiichuk S, Levitsky I, Kinash N, Drohomiyetska N, Perhulyn O, Motsyuk Y. Maternal body weight and serum insulin and leptin levels as predictors of anthropometric indicators of newborns. *Problems of Endocrine Pathology.* 2024; 2(81):29-35. DOI: 10.21856/j-PEP.2024.2.04
8. Gong X, Li J, Jiang Y, Yuan P, Chen L, Yang Y, Li Y, Sun M, Zhao Y, Shi H, Wei Y. Risk of preeclampsia by gestational weight gain in women with varied pregnancy BMI: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 14; 13:967102. DOI: 10.3389/fendo.2022.967102
9. Ito M, Kyozuka H, Yamaguchi T, Sugeno M, Murata T, Hiraiwa T, Ito F, Suzuki D, Fukuda T, Yasuda S, et al. Association between Gestational Weight Gain and Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy among Women with Obesity: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. *Nutrients.* 2023; 15(11):2428. DOI: 10.3390/nu15112428
10. Tano S, Kotani T, Ushida T, Yoshihara M, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Moriyama Y, Iitani Y, Kinoshita F, et al. Annual Body Mass Index Gain and Risk of Gestational Diabetes Mellitus in a Subsequent Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 25; 13:815390. DOI: 10.3389/fendo.2022.815390
11. Nakaz MOZ Ukrainy № 1437 vid 09.08.2022 «Normal'na vahitnist».
12. Nakaz MOZ Ukrainy № 624 vid 03.11.2008 «Normalni polohy».
13. Nakaz MOZ Ukrainy № 151 vid 24.01.2022 «Hipertenzyvni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta u pislyapolofovomu periodi».
14. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US). 2009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669500/>
15. Lackovic M, Jankovic M, Mihajlovic S, Milovanovic Z, Rovcanin M, Mitic N, Nikolic D. Gestational Weight Gain, Pregnancy Related Complications and the Short-Term Risks for the Offspring. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(2):445. DOI: 10.3390/jcm13020445
16. Macdonald-Wallis C, Tilling K, Fraser A, Nelson SM, Lawlor DA. Gestational weight gain as a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(4):327.e1-327.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.042
17. Dude AM, Kominiarek MA, Haas DM, Iams J, Mercer BM, Parry S, Reddy UM, Saade G, Silver RM, Simhan H, Wapner R, Wing D, Grobman W. Weight gain in early, mid, and late pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Apr; 20:50-5. DOI: 10.1016/j.preghy.2020.03.001
18. Zhou A, Xiong C, Hu R, Zhang Y, Bassig BA, Triche E, Yang S, Qiu L, Zhang Y, et al. Pre-pregnancy bmi,

- gestational weight gain, and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: A cohort study in wuhan, china. *PloS one*. 2015; 10:e0136291. DOI: 10.1371/journal.pone.0136291
19. Hillesund ER, Seland S, Bere E, Sagedal LR, Torstveit MK, Lohne-Seiler H, Vistad I, Øverby NC. Preeclampsia and gestational weight gain in the Norwegian Fit for Delivery trial. *BMC Res Notes*. 2018 May 8; 11(1):282. DOI: 10.1186/s13104-018-3396-4
 20. Gaillard R, Durmus B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity*. 2013; 21:1046-55. DOI: 10.1002/oby.20088
 21. Ruhstaller KE, Bastek JA, Thomas A, McElrath TF, Parry SI, Durnwald CP. The effect of early excessive weight gain on the development of hypertension in pregnancy. *American journal of perinatology*. 2016; 33:1205-10. DOI: 10.1055/s-0036-1585581
 22. Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström AK, Johansson K. Pregnancy Weight Gain Before Diagnosis and Risk of Preeclampsia: A Population-Based Cohort Study in Nulliparous Women. *Hypertension*. 2018; 72(2):433-41. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10999
 23. Zhang S, Qiu X, Qin J, Song X, Liu Y, Wei J, et al. Effects of maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain on the development of preeclampsia and its phenotypes: a prospective cohort study in China. *J Clin Med*. 2022; 11:5521.
 24. Ostafichuk SO. The role of resistin in the genesis of metabolic disorders in pathological pregnancy. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2019; 5(91):48-55. DOI: 10.15407/ubj91.05.055
 25. Tiralongo GM, Lo Presti D, Pisani I, Gagliardi G, Scala RL, Novelli GP, Vasapollo B, Andreoli A, Valensise H. Assessment of total vascular resistance and total body water in normotensive women during the first trimester of pregnancy. A key for the prevention of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2015 Apr; 5(2):193-7. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.02.001

UDC 612.6:616-092: 616.1

RELATIONSHIP BETWEEN GESTATIONAL WEIGHT GAIN AND HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY

O.M. Kusa, T.B. Snizhko, N.I. Henyk, I.V. Kravchuk, N.V. Drohomiretska, Yu.B. Motsiuk, O.V. Neyko

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology,*

Ivano-Frankivsk, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-8881-3756

Scopus ID: 57218435181,

e-mail: kusalena@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-2053-9041

Scopus ID: 58482140200,

e-mail: snizhko.tanya@bigmir.net

ORCID ID: 0000-0001-5755-7537

Scopus ID: 57217244442,

e-mail: n.i.henyk@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4550-0415

Scopus ID: 57218435394,

e-mail: kivvi@i.ua

ORCID ID: 0000-0002-7371-2450

Scopus ID: 57302680800,

e-mail: natalya.vl@ukr.net

ORCID ID: 0000-0001-7681-4455

Scopus ID: 57301887900,

e-mail: yulia_m87@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-2408-2664

Scopus ID: 58665287100,

e-mail: olganeiko10@gmail.com

Abstract. Gestational hypertension and preeclampsia are among the leading complications of pregnancy associated with an increased risk of maternal and perinatal morbidity and mortality. Scientific sources indicate a relationship between pre-pregnancy body mass index and excessive gestational weight gain (GWG) and the development of hypertensive disorders in pregnant women. Confirmation of this relationship is of great importance, as it is the basis for the development and implementation of preventive strategies in pregnancy management aimed at controlling body weight gain in order to prevent hypertensive complications. The work aimed to establish the relationship between the level of GWG and the development and course of gestational hypertension and preeclampsia in normotensive women. Special attention was paid to assessing the impact of the dynamics of body weight gain during the trimesters on the likelihood of these complications.

There were examined 125 women – the first group included 31 pregnant women with the development of gestational hypertension, the second group – 43 with preeclampsia, the control group had 51 women with physiological pregnancy. GWG was assessed in each trimester and throughout pregnancy. The average age of women was (29.7±4.2) years (95 % CI 28.0-31.4) without a significant difference in the groups. There were 63.2 % primiparous women, 36.8 % with repeated delivery. Statistical analysis was performed based on Microsoft Excel and "Statistica 12.0" (StatSoft Inc., USA).

The average initial body weight of women in the first group was (53.99±2.40) kg, in the second group – (62.51±3.30) kg, without a statistically significant difference with the control group (54.43±2.81) kg (in both cases $p > 0.05$). At the end of pregnancy, excessive GWG was diagnosed in 1.8 ($p < 0.05$) and 2.5 times ($p < 0.001$) more percent of patients, respectively, in the first and second groups compared with the proportion of pregnant women with recommended body weight gain. Excessive GWG increased the chances of developing gestational hypertension (OR=3.31; 95 % CI: 1.17–9.36; $p < 0.05$) and preeclampsia (OR=6.67; 95 % CI: 2.60–17.30; $p < 0.001$). In patients with preeclampsia in the three trimesters, the average body weight was higher compared to the control group, with the highest rates of weight gain in the second and third trimesters. The appearance of symptoms of gestational hypertension up to 34 weeks was 2 times more common, and preeclampsia was 2.7 times more common in pregnant women with excessive GWG compared to the recommended one, and 5.6 and 2.7 times more common in women with the disease after 34 weeks, respectively (in all cases $p < 0.05$). Excessive GWG increases the chances of developing gestational hypertension up to 34 weeks and

early preeclampsia ((OR=6.80; 95 % CI: 1.23–37.50; $p<0.05$) and (OR=6.30; 95 % CI: 1.39–28.46; $p<0.05$, respectively)), developing severe preeclampsia (OR=10.31; 95 % CI: 1.18–89.86; $p<0.05$) compared to the recommended GWG. With excessive GWG, the rate of delivery up to 37 weeks with gestational hypertension was 5.1 times and with preeclampsia 5.0 times higher compared to patients in the control group (in both cases $p<0.05$).

The results have scientific significance for developing effective strategies for controlling body weight during pregnancy from early stages, which helps minimize the risk of developing hypertensive disorders in pregnant women with normal body mass index before pregnancy.

Keywords: pregnancy, gestational weight gain, gestational hypertension, preeclampsia, obstetric and perinatal complications.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 20.05.2025 р.

Стаття прийнята до друку 24.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.38

УДК 616.314.17-008.1:611.018.4]616.71-007.234

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ ОСТЕОПОРОЗОМВ.М. Лучинський¹, Ю.І. Лучинська²¹ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кафедра стоматології ФПО,² Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кафедра дитячої стоматології, м. Тернопіль, Україна

ORCID ID: 0000-0002-9339-2589, Scopus ID: 57215285824, e-mail: lyshunskiyvm@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-8622-7334, Scopus ID: 57218654264, e-mail: luchynska@tdmu.edu.ua

Резюме. Одним із найважливіших компонентів доказової медицини є проведення експериментальних досліджень на тваринах. Це дозволяє виявити механізми розвитку захворювання, вплив ліків та їх токсичність.

Метою нашої роботи є вивчення змін біохімічних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини у крові експериментальних тварин з індукованим остеопорозом при застосуванні різної остеотропної терапії. У нашому експериментальному дослідженні ми використовували 141 кролика для моделювання остеопорозу, індукованого глюкокортикоїдами. Остеотропна терапія проводилась розробленим нами комплексом, починаючи з 7 доби після закінчення моделювання остеопорозу. Тварин з модельованими остеопоротичними явищами ділили на групи залежно від застосування фармакологічних препаратів для репаративного остеогенезу: I група – інтактні; II група – без корекції остеопоротичних явищ; III група – корекція остеопоротичних явищ препаратом «OsteoPro»; IV група – корекція остеопорозу із застосуванням препарату «Вітрум Osteомаг»; V група – отримували комплекс препаратів «OsteoPro»+«Вітрум Osteомаг». Досліджували метаболічні маркери в кістковій тканині, зокрема концентрації кальцію і фосфору, їх співвідношення (Ca/P), активності оксипроліну, лужної фосфатази, кислої фосфатази, їх співвідношення, а також колагенолітичну активність крові.

Встановлено, що застосування препарату «OsteoPro» та комбінації «OsteoPro+Вітрум Osteомаг» у складі коригуючої терапії позитивно вплинуло на рівень біохімічних маркерів, пов'язаних із формуванням та розпадом кісткової тканини. Це проявилось в нормалізації вмісту кальцію і фосфору в крові та їх співвідношень, активності лужної та кислої фосфатази, індексу мінералізації кісткової тканини, колагенолітичної активності крові, рівня оксипроліну. Ці поліпшення спостерігалися порівняно з даними здорових тварин першої групи та тварин із симуляцією остеопорозу, які не отримували остеотропну терапію.

Ключові слова: пародонт, кісткова тканина, кістковий метаболізм, остеопороз.

Вступ. Одним із сучасних і надзвичайно ефективних методів лікування дефектів зубних рядів є імплантація зубних імплантів [1-4]. На сьогодні методи дентальної імплантації можна вважати невід'ємною частиною всієї сучасної стоматологічної допомоги, а також необхідним методом для відновлення зубного ряду при відсутності зубів. Сучасні нанотехнології, що поєднують у собі досягнення оперативної стоматології та ортодонції, обізнаність про будову остеїдної тканини і м'яких тканин порожнини рота, сучасні матеріали, які заповнюють дефекти зубних рядів, є потенціалом для використання зубних імплантів [5-7].

Відомо, що потреба в дентальній імплантації серед пацієнтів значно більша, ніж потреба, яку можна виявити на момент обстеження хворого. Згідно з даними імплантологів [1, 3, 8], до тих, хто потребує імплантації, відносяться пацієнти, які вже користуються зубними протезами, а також пацієнти, у яких є показання до оперативного втручання зі встановлення дентальних імплантів. Виходячи з цього, формується суцільна необхідність в імплантатах з певного віку.

Завдяки значному прогресу біології в останні роки існує можливість аналізувати дію багатьох чинників, що впливають на метаболізм кісткової тканини,

як *in vivo*, так і *in vitro*, що спонукає до більш активного використання експериментального моделювання на тваринах. Незважаючи на те, що процес остеїнтеграції вивчають не перший рік, дотепер залишається невирішеною низка питань, що стосуються особливостей дентальної імплантації в разі остеопатій різного генезу, забезпечення гарної первинної стабільності імплантату, подальшого прогнозування імплантації зубів і профілактики післяопераційних ускладнень [9-12].

Мета дослідження – вивчити зміни біохімічних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини у крові експериментальних тварин з модельованим остеопорозом при застосуванні різної остеотропної терапії.

Об'єкт і методи дослідження. З метою доклінічного обґрунтування впливу лікувально-профілактичного комплексу на процеси ремоделювання кісткової тканини та на удосконалення стабілізації детальних імплантів при експериментальному остеопорозі виконані дослідження у віварії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (завідувач віварію – Брикайло Н. М.) та Центральній науково-

дослідній лабораторії (зав. лабораторії старший науковий співробітник Лісничук Н. Є.).

Експериментальний етап дослідження проводили із дотриманням міжнародних норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, узгоджених на I-му Національному конгресі із біоетики (Київ, 2001). Роботу було розглянуто комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 78 від 18.08.2024 р.) та надано позитивну оцінку.

Для експериментальних досліджень використали 141 кроля. З метою вивчення патологічних процесів, що відбуваються в кістковій тканині тварин, використано модель глюкокортикоїдного остеопорозу. Метилпреднізолон натрію (Solu Medrol) вводили підшкірно у дозі 3 мг/кг через день протягом 2 місяців. Остеотропна терапія проводилась розробленим нами комплексом, починаючи з 7 доби після закінчення моделювання остеопорозу. Тварин з модельованими остеопоротичними явищами ділили на групи залежно від застосування фармакологічних препаратів для репаративного остеогенезу: I група – 10 кролів (інтактні); II група – 10 кролів (без корекції остеопоротичних явищ); III група – 40 тварин, яким проводилась корекція остеопоротичних явищ препаратом «OsteoPro»; IV група – 41 тварина, якій для корекції остеопорозу застосовували препарат «Вітрум Остеомаг»; V група – 40 тварин, які отримували комплекс препаратів «OsteoPro»+«Вітрум Остеомаг».

Вивчення маркерів метаболізму в кістковій тканині, а саме: концентрації кальцію (Ca), фосфору (P), їх співвідношення (Ca/P), оксипроліну, активність лужної (ЛФ) і кислоти фосфатази (КФ) та їх співвідношення, колагенолітичну активність крові (КЛА) проводили через 1 та 3 місяці після встановлення імплантів.

При визначенні концентрації іонів кальцію враховували те, що кальцій зразка реагує з метиленовим синім у лужному середовищі, утворюючи забарвлений комплекс, який вимірюється за допомогою електрофотометра.

Неорганічний фосфор зразка реагує з молібдатом у кислому середовищі з утворенням фосфомолібдатного комплексу, який вимірювали за допомогою спектрофотометра.

Лужна фосфатаза каталізує гідроліз безбарвного р-нітрофеніл фосфату (pNPP) до р-нітрофенолу жовтого кольору і неорганічного фосфату. Процедура стандартизована за допомогою мілімолярної поглинальної здатності р-нітрофенолу в установлених умовах. Швидкість посилення абсорбції при 405 нм прямопропорційна активності ферменту.

Методика визначення активності кислоти фосфатази ґрунтується на гідролізі L-нафтилфосфату при pH 5,0 за допомогою кислотної фосфатази (КФ) для одержання L-нафтолу та неорганічного фосфату (Pn). Пендадіол діє, як акцентор фосфату, що підвищує

чутливість реакції; L-нафтол реагує з діазотированим 2-аміно-5-хлортолуол, щоб одержати кольоровий комплекс, прямо пропорційний активності КФ у зразку.

Методика визначення індексу мінералізації розраховується за співвідношенням ферментів лужної і кислоти фосфатаз.

Визначення КЛА плазми крові здійснювали за сумарною кількістю, при ферментативному розщепленні вільного і пептидного – зв'язаного оксипроліну в діагностичній пробі.

Методика визначення оксипроліну у плазмі крові ґрунтується на визначенні оптичної щільності червоного хромогену при його окисненні хлорамином Б та конденсації продуктів окиснення з парадиметиламінобензальдегідом (методика L. Bergman, R. Loxley).

На основі результатів, отриманих під час виконання роботи, було створено електронні бази даних. У подальшому їх опрацьовували з використанням програми Microsoft Excel, що входить до пакету Microsoft Office, та програми Statistica. При виконанні статистичної обробки отриманих даних було застосовано наступні методи: аналіз варіаційних рядів, проведення оцінки вірогідності отриманих результатів за критерієм Стюдента. Здобуті варіаційні ряди було перевірено на нормальність розподілу за допомогою критерію Еппса-Паллі. Оскільки цей критерій засвідчив нормальний (гаусівський) характер розподілу даних, ми використовували для опису кожної групи спостережень середнє арифметичне та його середнє квадратичне відхилення. Для проведення оцінки суттєвої різниці отриманих результатів у проаналізованих групах використовували коефіцієнт вірогідності (критерій Стюдента). Цей метод був обраний з-поміж інших, оскільки розподіл (дисперсія) у порівнюваних групах був нормальним (гаусівським) та у процесі аналізу порівнювали попарно лише дві групи спостережень, що власне і є вимогами до застосування такого методу для оцінки суттєвості різниці отриманих результатів медико-біологічних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення.

При визначенні вмісту Ca у крові інтактних тварин I групи встановлено (табл. 1), що його концентрація становила $2,30 \pm 0,04$ ммоль/л. У піддослідних кролів II групи, у яких не проводилась курація остеопоротичних явищ, через 1 місяць після моделювання остеопорозу концентрація Ca у крові суттєво зростала і була в 1,2 рази вищою щодо даних в інтактних тварин I групи ($p < 0,001$). При цьому, у термін спостереження, при курації остеопоротичних явищ за допомогою препаратів «OsteoPro» (III група) і «Вітрум Остеомаг» (IV група), рівень Ca у крові піддослідних тварин також зростав та перевищував дані у групі інтактних тварин у середньому в 1,2 рази ($p < 0,001$).

Водночас, у тварин V групи, у яких курація остеопоротичних явищ здійснювалась за допомогою препаратів «OsteoPro і Вітрум Остеомаг», рівень Ca у крові був у 1,1 рази вище щодо даних у тварин I групи ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Значення вмісту кальцію (ммоль/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни спостереження

Терміни дослідження	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=40	IV група, n=41	V група, n=40
Через 1 місяць	2,30±0,04	2,75±0,03 ○○○	2,67±0,04 ○○○	2,61±0,03 ○○○ **	2,45±0,04 ○○***▲▲▲■
Через 3 місяці	2,27±0,03	2,70±0,04 ○○○	2,63±0,03 ○○○	2,53±0,03 ○○○ ** ▲	2,39±0,03 ○○***▲▲▲■

Примітки (тут і надалі):

1. Достовірна різниця значень стосовно даних I групи: ○○○ p<0,001; ○○ p<0,01; ○ p<0,05.
2. Достовірна різниця значень стосовно даних II групи: *** p<0,001; ** p<0,01; * p<0,05.
3. Достовірна різниця значень стосовно даних III групи: ▲▲▲ p<0,001; ▲▲ p<0,01; ▲ p<0,05.
4. Достовірна різниця значень стосовно даних IV групи: ■■■ p<0,001; ■■ p<0,01; ■ p<0,05.

Через 3 місяці спостережень у піддослідних тварин II групи рівень Са у крові носив виражену тенденцію до зростання та перевищував дані в інтактних тварин у 1,2 рази (p<0,001). У той же час, у тварин III та IV груп, які отримували остеотропну терапію препаратами «OsteoPro» і «Вітрум Остеомаг», зростання рівня Са у крові мало менш виражений характер та перевищувало дані у тварин I групи в середньому в 1,13 рази (p<0,001). Одночасно, при застосуванні комплексу остеотропних препаратів «OsteoPro+Вітрум Остеомаг» у кролів V групи концентрація Са у крові продовжувала знижуватися та була вірогідно нижче стосовно значень у II, III (p<0,001) та IV групах (p<0,01).

Вміст Р у крові кролів I групи становив 1,14±0,03 ммоль/л (рис. 1). У тварин II групи, які не отримували остеотропної терапії, через 1 місяць дослідження рівень Р у крові зростав та був на 33,33 % вище, ніж у тварин контрольної групи (p<0,001). У піддослідних тварин III, IV і V груп, у яких модельований остеопороз супроводжувався застосуванням корегуючої остеотропної терапії, досліджували зростання у крові вмісту Р стосовно даних в інтактних тварин: у III групі – на 27,19 %, у IV групі – на 30,70 % та у V групі – на 21,92 % (p>0,001).

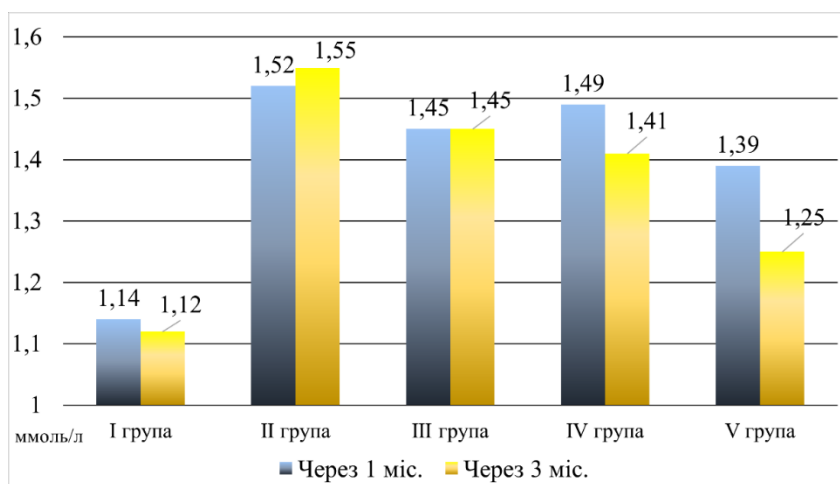


Рис. 1. Значення вмісту фосфору (ммоль/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни спостереження

Через 3 місяці досліджень спостерігали подальше зростання рівня Р у крові тварин II групи, які не отримували остеотропної терапії (p<0,001). При цьому, у групах піддослідних кролів III та IV груп, які отримували коригуючу остеотропну терапію, концентрація Р у крові знижувалась стосовно попереднього терміну дослідження, а отримані дані були вірогідно вищі від значень в інтактних тварин I групи (p>0,001). Слід додати, що у експериментальних тварин V групи вміст Р у крові був у середньому на 11,61 % вище, ніж у кролів I групи та на 24,00 % нижче, ніж у кролів II дослідної групи (p<0,01).

У результаті проведених досліджень (1 місяць спостережень) встановлено, що активність ЛФ у крові інтактних тварин I групи становила 21,30±0,47 мккат/л

(табл. 2). У піддослідних тварин II групи, у яких не проводилась корекція остеопоротичних явищ, активність даного ензиму підвищувалась і була на 25,82 % вище відповідно даних у тварин I контрольної групи (p<0,001). У той же час, у експериментальних кролів решти груп дослідження відзначали більш значне підвищення значень активності ЛФ у крові стосовно даних у тварин I контрольної групи: на 52,58 % – у III групі, курацію модельованого остеопорозу якої проводили за допомогою «OsteoPro»; на 33,33 % – у IV групі, для лікування остеопоротичних явищ якої застосовували «Вітрум Остеомаг»; на 74,65 % – у V групі, курацію модельованого остеопорозу якої проводили комплексом препаратів «OsteoPro + Вітрум Остеомаг» (p<0,001).

Таблиця 2

Значення активності лужної фосфатази (мкат/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни дослідження

Терміни дослідження	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=40	IV група, n=41	V група, n=40
Через 1 місяць	21,30±0,47	26,80±0,70 ○○○	32,50±0,38 ○○○ ***	28,40±0,44 ○○○ ▲▲▲	37,20±0,34 ○○○***▲▲▲■■■
Через 3 місяці	21,90±0,56	24,60±0,80 ○	29,30±0,38 ○○○ ***	26,09±0,36 ○○○ ▲▲▲	27,10±0,52 ○○○ * ▲

Через 3 місяці досліджень у крові експериментальних тварин відзначали зниження активності ЛФ із найнижчими значеннями у II групі (24,60±0,80 мкат/л, $p<0,05$) та IV групі (26,09±0,36 мкат/л, $p<0,001$). У тварин III та V груп дослідження значення активності ЛФ було дещо вище та становило 29,30±0,30 мкат/л ($p<0,001$) при застосуванні «OsteoPro» та 27,10±0,52 мкат/л ($p<0,001$), при використанні комплексу «OsteoPro + Вітрум Остеомаг» для курації остеопоротичних явищ.

Аналіз значень активності кислої фосфатази у крові піддослідних тварин після 1-го місяця

спостережень показав (рис. 2) зростання значень цього показника в усіх групах дослідження стосовно даних у контролі: на 50,58 % – у II групі ($p<0,001$), на 19,04 % – у III групі ($p<0,001$), на 38,09 % – у IV групі ($p<0,001$) та на 17,85 % у V групі ($p<0,001$).

Через 3 місяці досліджень у тварин II групи відзначали подальше зростання активності КФ у крові, значення якої перевищували дані у контролі на 56,55 %, $p<0,001$. Водночас, у групах, яким проводилась курація явищ остеопорозу, визначали зниження активності даного ферменту, однак отримані дані залишались вище щодо даних в інтактних кролів I групи.

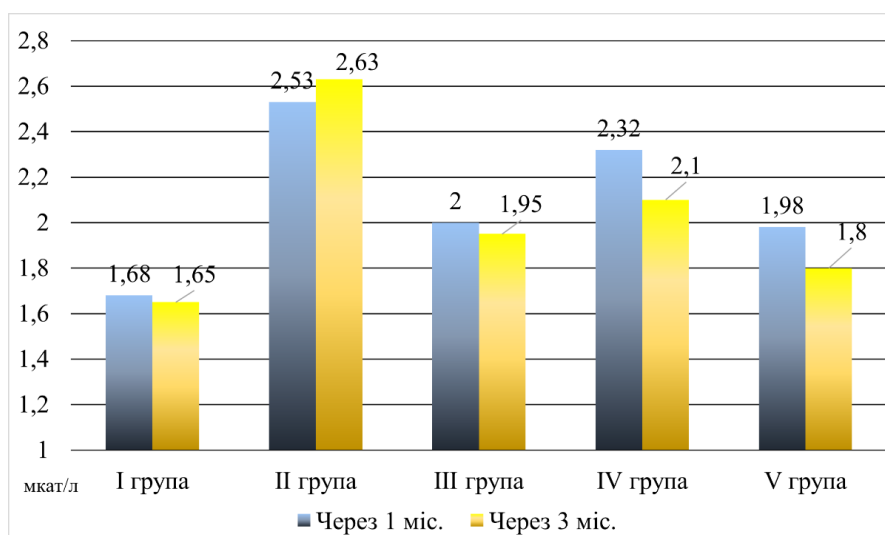


Рис. 2. Значення активності кислої фосфатази (мкат/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни дослідження

Результати проведених досліджень показали, що у тварин I групи колагенолітична активність плазми крові становила 7,87±0,23 мкмоль/л. год (табл. 3). Через 1 місяць досліджень спостерігали підвищення КЛА сироватки крові у тварин всіх експериментальних груп: на 70,00 % – у II групі, на 63,40 % – у III групі, на 65,18 % – у IV групі та на 52,47% – у V групі стосовно даних у контрольній групі, $p<0,001$.

Через 3 місяці досліджень у тварин II групи визначали подальше зростання значень КЛА, які

перевищували дані у тварин I групи на 84,12 % ($p<0,001$). Одночасно у піддослідних тварин решти груп досліджували зниження КЛА сироватки крові відносно даних попереднього терміну дослідження, хоча вони залишались вище, ніж у тварин контрольної групи: на 42,31 % – у III групі, на 50,44 % – у IV групі та на 31,38 % – у V групі ($p<0,001$).

Таблиця 3

Значення колагенолітичної активності плазми крові (ммоль/л. год) в експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни спостереження

Терміни дослідження	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=40	IV група, n=41	V група, n=40
Через 1 місяць	7,87±0,23	13,38±0,43 ooo	12,86±0,34 ooo	13,00±0,27 ooo	12,00±0,34 ooo * ■
Через 3 місяці	8,07±0,30	14,49±0,22 ooo	11,20±0,25 ooo ***	11,84±0,20 ooo ***	10,34±0,28 ooo *** ▲ ■■

Вивчення динаміки значень рівня оксипроліну в крові підслідних тварин при лікуванні модельованого остеопорозу за допомогою остеотропних препаратів показало (рис. 3), що через 1 місяць досліджень максимальні значення параметру спостерігали у тварин II групи, яким не проводили корекцію остеопоротичних явищ – 99,24±2,16 мг/л, а отримане значення було на 56,77 % вище, ніж у кролів I

контрольної групи, $p < 0,001$. Найменше значення рівня оксипроліну в крові визначали у V групі, у якій експериментальний остеопороз лікувався за допомогою комплексу препаратів «OsteoPro + Вітрум Остеомаг» 76,85±1,77 мг/л, а отримане значення було на 21,40 % вище, ніж у тварин I контрольної групи, $p < 0,001$.

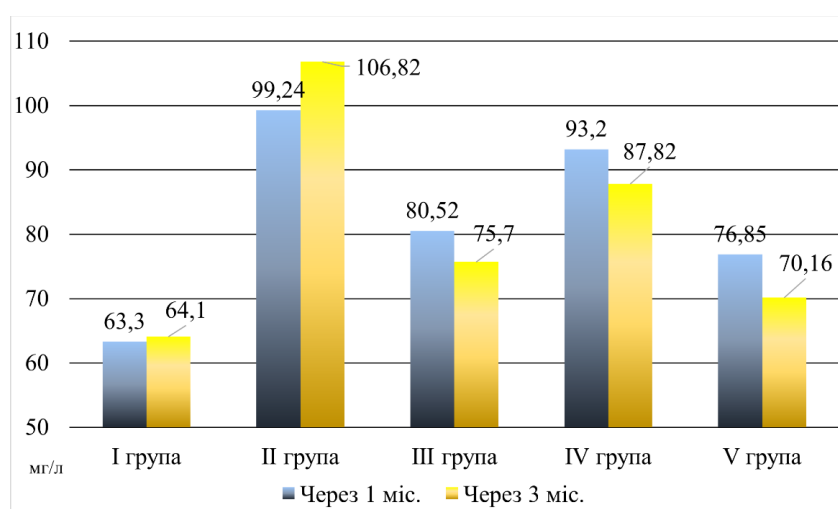


Рис. 3. Значення вмісту оксипроліну (мг/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни спостереження

Через 3 місяці досліджень у II групі підслідних кролів значення рівня оксипроліну спостерігалась тенденція до подальшого зростання, на 68,75 % вище стосовно даних у тварин контрольної групи ($p < 0,001$). У решті групах концентрація оксипроліну у крові знижувалась відносно значень попереднього терміну досліджень, проте була вище, ніж у тварин I контрольної групи: на 19,59 % – у III групі ($p < 0,01$), на 38,73 – у IV групі ($p < 0,001$) та на 10,83 % – у V групі ($p < 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. Розвиток остеопорозу супроводжується порушенням внутрішніх кісткових механізмів моделювання і ремоделювання, які тісно пов'язані з гістогенезом клітин і кальційрегулюючої гормональної системи [4, 13-16]. Ключова роль у багатьох біохімічних процесах, що протікають в організмі, належить кальцію та фосфору, вміст яких у крові регулюється за рахунок дії ПТГ та активної форми вітаміну D. Зменшення рівня Са у крові призводить до підвищення секреції ПТГ, який, у свою чергу, знижує секрецію Са з сечею, але посилює секрецію P з сечею та стимулює резорбцію кісток [4, 13, 17].

Узагальнена оцінка співвідношення Са/P показала (рис. 4), що в інтактних тварин значення даного параметру становило $2,02 \pm 0,03$ і було вище, ніж у тварин з модельованим остеопорозом: у II групі – на 8,60 % ($p \geq 0,05$), у III групі – на 9,19 % ($p < 0,001$), у IV групі – на 10,99 % ($p < 0,01$) та у V групі – на 13,48 %, $p < 0,01$, що свідчить про резорбційні процеси в кістковій тканині при остеопоротичних явищах, та корелює із даними, оприлюдненими іншими дослідниками [4, 15, 20].

Одним із найпоширеніших маркерів кісткоутворення вважається лужна фосфатаза, а її зростання вказує на активацію процесів ремоделювання кісткової тканини. У кістковій тканині ЛФ синтезується остеобластами та їх клітинами-попередниками і бере участь у мінералізації кісткового матриксу. До специфічних біохімічних маркерів резорбції кістки відносяться або продукти деградації колагену I типу (вільні амінокислоти і різні типи пептидів), що утворюються в результаті руйнування кісткового матриксу під впливом остеокластів, або ферменти, що беруть участь у цьому процесі, зокрема кисла фосфатаза (КФ) [13, 14].

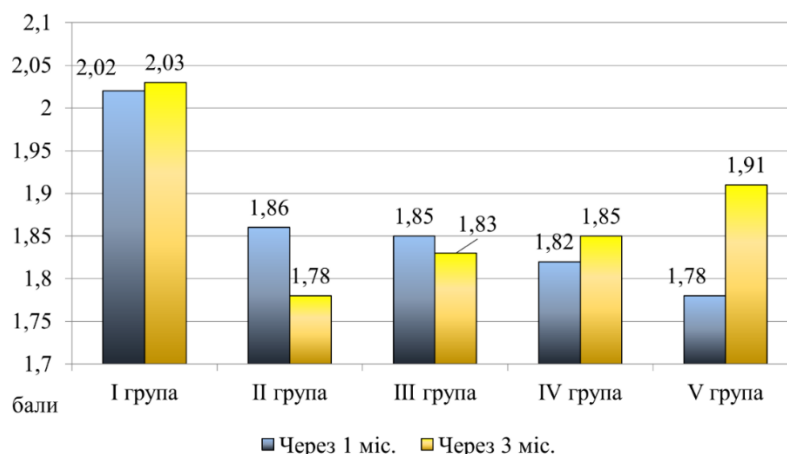


Рис. 4. Узагальнена оцінка співвідношення Ca/P у крові експериментальних тварин у результаті корекції остеопоротичних явищ

На основі отриманих даних нами був розрахований узагальнений індекс мінералізації кісткової тканини (ЛФ/КФ), який показав, що в інтактних тварин контрольної групи значення цього показника становило $12,79 \pm 0,55$ бала (рис. 5). У піддослідних тварин II групи, лікування остеопоротичних явищ яких не проводилось, значення ЛФ/КФ було на 17,20 % нижче стосовно даних у тварин I групи ($p < 0,01$). У тварин IV групи, лікування модельованого остеопорозу яких проводилось за допомогою препарату «Вітрум

Остеомаг», значення ЛФ/КФ було на 4,14 % нижче, ніж у кролів I контрольної групи ($p > 0,05$). Найвище значення індексу мінералізації досліджували у експериментальних тварин III групи, при лікуванні модельованого остеопорозу яких використовували препарат «OsteoPro» ($16,71 \pm 0,36$ бала), і в піддослідних тварин V групи курація остеопоротичних явищ проводилась комбінацією препаратів «OsteoPro + Вітрум Остеомаг» ($19,28 \pm 0,39$ бала).

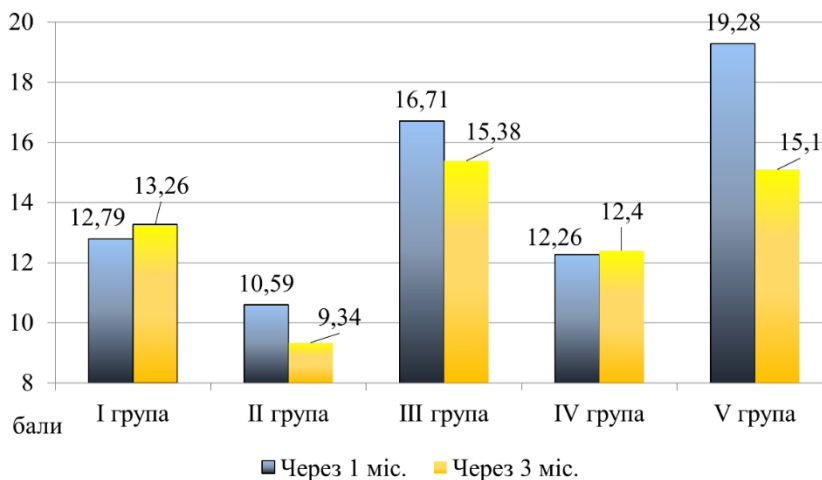


Рис. 5. Узагальнена оцінка значень індексу мінералізації кісткової тканини в експериментальних тварин у результаті корекції остеопоротичних явищ

Відомо, що чисельні патологічні стани і захворювання, у тому числі кісткової тканини, супроводжуються структурно-метаболічними розладами сполучної тканини, для оцінки стану якої досліджують колагенолітичну активність (КЛА) сироватки крові. Джерелом КЛА сироватки крові можуть бути фермент колагеназа й інші протеази тканин, органів травлення, селезінки та формених елементів крові. Відомо, що колагеназа відіграє пускову роль у розщепленні колагену. Для оцінки резорбції кістки застосовується показник рівня оксипроліну у біологічних рідинах. Характерною рисою всіх колагенів є присутність у їх первинній структурі гідроксипроліну і гідроксилізіну. Незважаючи на недостатню специфічність, відсутність явних розходжень між утворенням і

резорбцією кісткової тканини та наявністю сторонніх впливів, визначення оксипроліну є показником, який найчастіше використовують для оцінки обміну речовин у кістковій тканині [15, 18-20]. Результати проведених досліджень показали підвищення рівня колагенолітичної активності плазми крові та оксипроліну у тварин з модельованим остеопорозом, а застосування коригуючої терапії позитивно впливало на динаміку біохімічних маркерів утворення і резорбції кісткової тканини, що підкреслювалось нормалізацією значень.

Висновки. Аналізуючи отримані дані, можемо стверджувати, що застосування поєданого комплексу препаратів «OsteoPro+Вітрум Остеомаг» дозволяє значно покращити біохімічні параметри крові тварин, які обумовлюють складний каскад

ремоделювання кісткової тканини. Застосування вищезгаданих препаратів поодиноці, при курації модельованого остеопорозу, не викликали переконливого покращення значень маркерів кісткового ремоделювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці комплексу медикаментозних засобів для стабілізації дентальних імплантів у хворих із низькою мінеральною щільністю кісткової тканини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

- Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants inserted in male versus female patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2015; 42(9):709-722. <https://doi.org/10.1111/joor.12308>
- Kern M, Behrendt C, Fritzer E, et al. 5-year randomized multicenter clinical trial on single dental implants placed in the midline of the edentulous mandible. *Clinical Oral Implants Research*. 2021; 32(2):212-221. <https://doi.org/10.1111/clr.13692>
- Makeev V, Krupnyk A-S, Vares Ya, Krupnyk N. Dental implantation in prosthetic rehabilitation of dental arches small defects in adolescents. *Suchasna stomatolohiia*. 2017; 3:70-73. (In Ukrainian). http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2017_3_17.
- Prots HB. Biokhimichni markery kistkovoho remodeliuvannia v prohnozuvanni rezultativ dentalnoi implantatsii. *Terapevtyka*. 2021; 2(1):22-26. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.22>
- Aydemir CA, Arisan V. Accuracy of dental implant placement via dynamic navigation or the freehand method: A split-mouth randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2020; 31(3):255-263. DOI: 10.1111/clr.13563. Epub 2019 Dec 29.
- Leles CR, Dias DR, Nogueira TE, McKenna G, Schimmel M, Jordão LM. Impact of patient characteristics on edentulous subjects' preferences for prosthodontic rehabilitation with implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2019; 30(3):285-292. Available from: <https://doi.org/10.1111/clr.13414>
- Muller F, Al-Nawas B, Storelli S, et al. Small-diameter titanium grade IV and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: Ten-year results from a double-blind, randomised controlled split-mouth core-trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2024; 35(1):77-88. Available from: <https://doi.org/10.1111/clr.14199>
- Khaletska V, Komarytsia O. Modern technologies and methods of dental implant placement. *Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*. 2024; 5(14):108-114. (In Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-5-18>
- Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018; 45(Suppl 20):286-291. Available from: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
- Chappuis V, Avila-Ortiz G, Araujo M G, et al. Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2018; 29(Suppl 16):55-68. Available from: <https://doi.org/10.1111/clr.13137>
- de Resende GP, Jordão LMR, de Souza JAC, et al. Single versus two-implant mandibular overdentures using early-loaded titanium-zirconium implants with hydrophilic surface and ball attachments: 1-year randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2021; 32(3):359-368. Available from: <https://doi.org/10.1111/clr.13707>
- Naseri R, Yaghini J, Feizi A. Levels of smoking and dental implants failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020; 47(4):518-528. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13257>
- Albeshri S, Alblaiheh A, Niazy AA, Ramalingam S, Sundar C, Alghamdi HS. Biomarkers as Independent Predictors of Bone Regeneration around Biomaterials: A Systematic Review of Literature. *J Contemp Dent Pract*. 2018; 19(5):605-618. PMID: 29807974
- Hodovana OI. Modern principles of etiology and pathogenesis of generalized dystrophic-inflammatory periodontal diseases with concomitant systemic osteopenia. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017; 1(137):35-41. (in Ukrainian). Available from: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/1803/1/Hodovana_Modern_principles_of_etiology.pdf
- Luchynskyi VM, Balaban TI, Luchynskyi MA, Luchynska YuI, Stakhanska OO, Zmarko YuK. Stan metabolizmu kistkovoї tkanyny u khvorykh iz zakhvoriuvanniamy tkanyn parodonta. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2024; 2:30-34. (in Ukrainian). DOI: 10.32782/2226-2008-2024-1
- Shcherba V, Machogan V, Luchynskyi V, Korda M, Delibashvili D, Svanishvili N. Correlation between connective tissue metabolism and thyroid dysfunction in rats with periodontitis. *Georgian Medical News*. 2019; 297(12):145-149.
- Halling Linder C, Ek-Rylander B, Krumpel M, al. Bone Alkaline Phosphatase and Tartrate-Resistant Acid Phosphatase: Potential Co-regulators of Bone Mineralization. *Calcif Tissue Int*. 2017; 101(1):92-101. DOI: 10.1007/s00223-017-0259-2
- Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. 2016;82:42-9. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.046.
- Hosseini S, Naderi-Manesh H, Vali H, Eslaminejad M, Sayahpour F, Sheibani S, Faghihi S. Contribution of osteocalcin-mimetic peptide enhances osteogenic activity and extracellular matrix mineralization of human osteoblast-like cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019; 173:662-671. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.10.035
- Kohli N, Ho S, Brown S, Sawadkar P, Sharma V, Snow M, Garcia-Gareta E. Bone remodelling in vitro: Where are we headed?: A review on the current understanding of physiological bone remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials in vitro. *Bone*. 2018; 110:38-46. DOI: 10.1016/j.bone.2018.01.015

UDC 616.314.17-008.1:611.018.4]616.71-007.234
BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE MINERAL DENSITY IN THE BLOOD OF EXPERIMENTAL ANIMALS WITH MODELED OSTEOPOROSISV.M. Luchynskiy¹, Iu.I. Luchynska²¹I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ukrainian Ministry of Health, Department of Dentistry, Ternopil, Ukraine²I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ukrainian Ministry of Health, Department of Pediatric Dentistry, Ternopil, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-9339-2589,

Scopus ID: 57215285824,

e-mail: lyshunskiyvm@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-8622-7334,

Scopus ID: 57218654264,

e-mail: luchynska@tdmu.edu.ua

Abstract. One of the most important components of evidence-based medicine is conducting experimental studies on animals. This allows us to identify the mechanisms of disease development, the effects of drugs, and their toxicity.

The aim of our study was to study changes in biochemical markers of bone mineral density in blood in experimental animals with induced osteoporosis when using different osteotropic therapies. In our experimental study, we used 141 rabbits to model glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteotropic therapy, developed by us, was carried out starting from the 7th day after the end of osteoporosis modeling. Animals with simulated osteoporotic phenomena were divided into groups depending on the use of pharmacological drugs for reparative osteogenesis: Group I - intact; Group II - without correction of osteoporotic phenomena; Group III - correction of osteoporotic phenomena with the drug "OsteoPro"; Group IV - correction of osteoporosis was performed with the drug "Vitrum Osteomag"; Group V - received a complex of drugs "OsteoPro" + "Vitrum Osteomag". We studied metabolic markers in bone tissue, in particular, the concentration of calcium (Ca) and phosphorus (P), their ratio (Ca/P), the activity of oxyproline, alkaline phosphatase (ALP), acid

phosphatase (AP), their ratio, and collagenolytic activity (KA) of blood.

The analyzing the obtained data of biochemical markers of bone tissue in experimental animals with modeled osteoporosis, it is possible to state that the use of the combined complex of drugs "OsteoPro + Vitrum Osteomag" allows to significantly improve the biochemical parameters of the blood of animals, which determine the complex cascade of bone tissue remodeling, which was confirmed by the positive dynamics of the parameters studied, both in relation to the data in intact animals and in the intergroup comparison.

Thus, a generalized assessment of the Ca/P ratio showed that in intact animals the value of this parameter was 2.02 ± 0.03 and was higher than in animals of other experimental groups: group II – by 8.60 % ($p \geq 0.05$), group III – by 9.19 % ($p < 0.01$), group IV – by 10.99 % ($p < 0.01$) and group V – by 13.48 %, $p < 0.01$, which indicates resorption processes in bone tissue in osteoporotic phenomena. The generalized bone mineralization index (AIP/AcP) showed that in intact animals of the control group the value of this indicator was 12.79 ± 0.55 points. In experimental animals of group II, where treatment of osteoporotic phenomena was not carried out, the value of AIP/AcP was 17.20 % lower compared to the data in animals of group I ($p < 0.01$). In animals of group IV, where treatment of simulated osteoporosis was carried out using the drug "Vitrum Osteomag", the value of AIP/AcP was 4.14 % lower than in rabbits of the control group I ($p > 0.05$). The highest value of the mineralization index was studied in experimental animals of group V, where treatment of osteoporotic phenomena was carried out with a combination of drugs "OsteoPro + Vitrum Osteomag" - 19.28 ± 0.39 points. These processes were also confirmed results of studies of the level of collagenolytic activity of blood plasma and oxyproline in animals with modeled osteoporosis.

The use of the above-mentioned drugs separately in the treatment of modeled osteoporosis did not cause a convincing improvement in the values of bone remodeling markers.

Keywords: periodontium, bone tissue, bone metabolism, osteoporosis.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 27.02.2025 р.

Стаття прийнята до друку 01.06.2025 р

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.46
УДК 616.36-003.826+616.125 – 008.313

ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ МІОКАРДА НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ РІЗНИХ СЦЕНАРІЇВ

Н.Р. Малініна, С.В. Федоров

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини ПО, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0009-0001-9684-7892, e-mail: m.natalia2511@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2202-4279, Scopus ID: 56640806600, e-mail: serfed@i.ua

Резюме. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, що охоплює цілий спектр патологій – від простого стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту, цирозу і, зрештою, гепатоцелюлярної карциноми. Паралельно з цим, стабільна ішемічна хвороба серця (СІХС) залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі, частково через спільні кардіометаболічні фактори ризику, такі як: центральне ожиріння, інсулінорезистентність та хронічне субклінічне запалення. Мета дослідження – оцінка особливостей ремоделювання міокарда ЛШ на тлі хронічного системного запалення у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольною жирковою хворобою печінки. Було залучено сто двадцять шість пацієнтів (вік ≥ 18 років), які були розподілені на дві групи: група I ($n = 32$) – пацієнти з діагнозом ГКС відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця»; група II ($n = 96$) – пацієнти з діагнозом СІХС та ультразвуковою і біохімічно підтвердженою НАЖХП згідно з протоколом «Неалкогольний стеатогепатит». Пацієнти II групи (СІХС + НАЖХП) мали нижчий середній вік (54 проти 60 років; $p = 0,002$), але більші індекс маси тіла та окружність талії ($p < 0,05$). Їх функціональні можливості були значно знижені: нижчий середній показник VO_2 (27,20 проти 31,30 мл/кг/хв; $p < 0,001$) та ММЛШ (7,90 проти 8,50; $p = 0,009$), що свідчить про знижену толерантність до фізичного навантаження. Фракція викиду була несуттєво, але достовірно нижчою (55,02 % проти 58,70 %; $p < 0,001$). Показники діастолічної дисфункції також були гіршими у групі II, що супроводжувалося вищим LAVI, який вказує на збільшення лівого передсердя ($p = 0,032$). Що стосується запалення, то SII (644,80 проти 588,41; $p = 0,002$) і PLR (198,38 проти 178,72; $p = 0,022$) були достовірно підвищеними серед пацієнтів із комбінованим перебігом СІХС і НАЖХП. Аналіз ліпідного профілю показав вищі рівні загального холестерину, ЛПНГ, ЛПДНГ і тригліцеридів (усі $p < 0,01$), а також нижчий рівень холестерину ЛПВГ ($p < 0,001$) у групі II.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічне запалення низького ступеня, стабільна ішемічна хвороба серця, ремоделювання міокарда, системне імунзапалення, дисліпідемія.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, що охоплює континуум станів, що прогресують від простого стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту, цирозу та, зрештою, гепатоцелюлярної карциноми [1, 2]. НАЖХП зазвичай вважають невід'ємною компонентою печінки до метаболічного синдрому і є незалежним предиктором ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань [3]. Крім того, НАЖХП асоціюється з субклінічними кардіальними та судинними змінами, які, як відомо, передують серйозним серцево-судинним подіям [4]. «Золотим» стандартом діагностики НАЖХП є біопсія печінки, коли принаймні 5 % клітин переповнені жиром за умови щоденного споживання алкоголю менше, ніж 30 г для чоловіків і 20 г для жінок [5]. Однак в клінічній практиці для виявлення стеатозу печінки без значних втрат специфічності та чутливості використовуються візуалізація печінки, еластографія, стеатографія та біохімічні кореляти, особливо для виявлення зв'язку із функціональним стеном міокарду лівого шлуночка [6, 7]. Перехресні та проспективні дослідження, проведені в загальній популяції [8, 9] або вибраних групах пацієнтів з НАЖХП [10], а також

кумулятивний аналіз [11], показали значний зв'язок жирової дистрофії печінки з аномаліями лівого шлуночка (ЛШ) та підвищеним ризиком артеріальної гіпертензії [12].

За даними Third National Health and Examination Survey (NHANES-III) прогресуючий фіброз печінки при НАЖХП на 70 % збільшує ризик усіх випадків летальності, особливо пов'язаної з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). У розвитку та прогресуванні НАЖХП має значення порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки, що супроводжується зміною продукції маркерів ушкодження ендотелію: оксид азоту (NO), ендотелін (Et-1), васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор Віллебранда (vWF). В процесі ліпогенезу печінковий X-рецептор (LXR) функціонує як сенсор ліпідів і значно підвищує активність SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c), який є ключовим фактором транскрипції, що контролює експресію ліпогенних генів, і таким чином сприяє підвищенню жирів у жирових кислотах. Встановлено зв'язок між НАЖХП та таких уражень серцево-судинної системи, як потовщення комплексу «інтіма-медіа», атеросклероз корона аорти, ураження вінцевих та сонних артерій, діастолічна дисфункція лівого шлуночка. 3

урахуванням поширення ССЗ, 24 % хворих на НАЖХП гинуть від інфаркту міокарда, і лише 13 % – від патології печінки.

В основі патогенезу метаболічного синдрому при НАЖХП лежить властивий їй хронічний запальний статус, який крім фіброгенезу печінки супроводжується системним запаленням слабого ступеня, пов'язаним зі змінами у співродинах імунних клітин та гуморальних факторів. Будучи фундаментальними регуляторами метаболізму, дія клітинних і гуморальних факторів скерована на координацію збереження структурної та функціоної цілісності органів. Хоча точна природа перехресних взаємовпливів між печінкою та іншими органами ще повністю не встановлена, не можна виключити, що викликане НАЖХП «метаболічне запалення», є двигуном, який керує дисфункцією та загибеллю клітин, а також патологічним ремодельованням у різних тканинах організму [13].

Метою дослідження є оцінка особливостей ремодельовання міокарда ЛШ на тлі хронічного системного запалення у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Об'єкт і методи дослідження. Дане дослідження було проспективним, контрольованим. Було залучено 126 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні Міської клінічної лікарні №1 Івано-Франківської міської ради з січня 2022 року по грудень 2024 року. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дизайн дослідження був схвалений етичною комісією Івано-Франківського національного медичного університету та проводився відповідно до положень Гельсінської декларації.

Пацієнти були розподілені на дві групи:

I група (n=32) – пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця (СІХС).

II група (n=96) – пацієнти з СІХС та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Критерії включення:

1. Вік ≥ 18 років.
2. Наявність встановленого діагнозу СІХС відповідно до уніфікованих протоколів МОЗ України.
3. Для пацієнтів II групи – додатково підтверджений діагноз НАЖХП (ультразвукові критерії, дані біохімічних показників та відповідність клінічним ознакам).
4. Письмова інформована згода на участь у дослідженні та виконання всіх необхідних процедур.

Критерії виключення:

1. Будь-які гострі стани, що потребували невідкладної допомоги (гострий інфаркт міокарда, гострі запальні процеси, гострі порушення мозкового кровообігу).
2. Алкогольне ураження печінки або хронічні захворювання печінки іншої етіології (вірусні гепатити тощо).
3. Тяжка супутня патологія (онкологічні захворювання, декомпенсований цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність у термінальній стадії тощо).
4. Відмова пацієнта від участі у дослідженні чи невиконання запропонованих діагностичних та лікувальних процедур.

Діагноз СІХС встановлювався на основі уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ 2021-2857-від 23.12.2021), а НАЖХП – відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ 2014-826 від 06.11.2014).

Тредміл-тест проводили на базі поліклінічного відділення ТОВ «КОМФОРТ-ЗДОРОВ'Я» із поступовим підвищенням фізичного навантаження за стандартним протоколом Брюса. За допомогою отриманих результатів обчислювали максимально спожитий кисень (VO_2) та метаболічні одиниці (METs) для оцінки толерантності до фізичного навантаження.

Ультразвукове дослідження серця виконували на ультразвуковому сканері «Logic-5 XP» (GE, США). Оцінювали розміри камер серця, товщину стінок, фракцію викиду лівого шлуночка та діастолічну функцію. Дослідження проводилося сертифікованим спеціалістом, який не знав попереднього діагнозу пацієнтів.

Оцінку запалення низької інтенсивності проводили шляхом оцінки наступних індексів [14]:

1. Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) = Нейтрофіли / Лімфоцити.
2. Співвідношення лімфоцитів до моноцитів (LMR) = Лімфоцити / Моноцити.
3. Співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR) = Тромбоцити / Лімфоцити.
4. Індекс системного імунного запалення (SII) = (Нейтрофіли \times Тромбоцити) / Лімфоцити.

Ліпідний профіль та рівень глюкози визначалися з використанням стандартних тест-систем фірми PZ CORMAY S.A (Польща) ферментативним методом на біохімічному аналізаторі HTI BioChem FC-120 (HTI, США). Додатково визначали тригліцерид-глюкозний індекс (TyG).

Розрахунок проводили за формулою: $TyG = \ln(\text{Тригліцериди (ммоль/л)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)})$.

Статистичний аналіз проводили за допомогою мови програмування Python 3.11 із використанням бібліотек *scipy.stats* та *numpy*. Для порівняння якісних показників між групами використовували критерій χ^2 . Оскільки розподіл показників не відповідав нормальному за критерієм Шапіро-Уїлка, непараметричне порівняння проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні. Також проводили регресійний аналіз для визначення ймовірності наявності коморбідного НАЖХП у пацієнтів з СІХС у залежності від рівня досліджуваних показників. Результати вважали статистично достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

У таблиці 1 наведена базова клінічна характеристика обстежених пацієнтів. Порівняння демографічних та антропометричних характеристик виявило, що частка чоловіків у когорті з поєднаною патологією була трохи більшою (61,7 % проти 53,1 %), проте відмінність не досягала рівня статистичної значущості ($p=0,393$). Водночас середній вік пацієнтів з СІХС+НАЖХП виявився нижчим (60,00 [55,00;64,50] років vs 54,00 [49,00;59,75] років, $p=0,002$).

Таблиця 1

Базова клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Показник/Група		СІХС	СІХС + НАЖХП	Значення p
Стать	Чоловіча	17 (53,1 %)	58 (61,7 %)	0,393
	Жіноча	15 (46,9 %)	36 (38,3 %)	
Вік, років		60,00 (55,00;64,50)	54,00 (49,00;59,75)	0,002
Ріст, см		170,00 (162,75;176,00)	171,00 (165,00;178,75)	0,424
Маса тіла, кг		83,00 (74,75;96,50)	90,50 (83,00;101,75)	0,018
Індекс маси тіла, кг/м ²		29,51 (26,65;32,98)	31,48 (28,26;34,13)	0,046
Окружність талії, см		81,00 (79,00;89,00)	85,00 (82,00;90,00)	0,022
Площа поверхні тіла, м ²		1,97 (1,87;2,16)	2,07 (1,95;2,21)	0,035

Натомість маса тіла та індекс маси тіла були вірогідно більшими у пацієнтів із поєднаною патологією (83,00 [74,75;96,50] кг vs 90,50 [83,00;101,75] кг, $p=0,018$ і 29,51 [26,65;32,98] кг/м² vs 31,48 [28,26;34,13] кг/м², $p=0,046$ відповідно), так само як і об'єм талії ($p=0,022$). Крім того, площа поверхні тіла в цій же групі також була достоту більшою (1,97 [1,87;2,16] м² vs 2,07 [1,95;2,21] м², $p=0,035$).

Виявлено достовірно нижчі значення максимально спожитого кисню (VO₂) у пацієнтів із поєднаною патологією, де цей показник становив 27,20 (25,25;29,88) мл/кг/хв порівняно з 31,30 (27,68;32,60) мл/кг/хв у групі з СІХС ($p<0,001$). Аналогічну тенденцію виявлено і щодо метаболічних еквівалентів (METs): 7,90 (7,20;8,70) проти 8,50 (8,10;9,20) ($p=0,009$), що вказує на нижчу толерантність до фізичного навантаження у хворих із супутньою НАЖХП.

За даними УЗД серця відзначено вірогідно більші маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) у разі поєднаної патології – 189,39 (176,04;208,45) г проти 172,97 (153,20;188,30) г ($p<0,001$), а також щодо індексу ММЛШ (iММЛШ) – 91,42 (87,78;94,13) г/м² порівняно з 87,58 (83,77;90,81) г/м² ($p<0,001$). Водночас, спостерігалися достовірно нижчі середні значення

фракції викиду (ФВ) у пацієнтів із СІХС+НАЖХП (55,02 [52,75;56,73] проти 58,70 [56,57;59,90], $p<0,001$). Погіршення діастолічної функції у цій групі підтверджувалося нижчим значенням співвідношення Е/А (1,10 [0,99;1,24] проти 1,31 [1,23;1,43], $p<0,001$) та вищим значенням співвідношення Е/е' (8,17 [7,39;8,77] порівняно з 7,65 [6,84;8,33], $p=0,012$). Значення індексу об'єму лівого передсердя (LAVI) також було вірогідно вищим у пацієнтів із поєднаною патологією (29,11 [26,72;31,07] мл/м² проти 26,94 [25,91;29,24] мл/м², $p=0,032$) (табл. 2).

Результати нашого дослідження є зіставні із результатами дослідження Corintha [15], за якими також доведено, що поширеність ГЛШ була вищою у групі зі стеатозом порівняно з групою без стеатозу (11 % проти 2 %, $p<0,001$). Оскільки значні спотворюючі фактори можуть впливати на зв'язок стеатозу з ГЛШ, P Theofilis et al. провели логістичний регресійний аналіз, який підкреслив взаємодію кардіометаболічних факторів ризику, стеатозу печінки та НАЖХП із ремоделюванням лівого шлуночка та гіпертрофією лівого шлуночка, незалежно від інших відомих факторів серцево-судинного ризику.

Таблиця 2

Результати інструментальних досліджень обстежених пацієнтів

Показник/Група	СІХС	СІХС + НАЖХП	Значення p
VO ₂ , мл/кг/хв	31,30 (27,68;32,60)	27,20 (25,25;29,88)	<0,001
METs	8,50 (8,10;9,20)	7,90 (7,20;8,70)	0,009
ММЛШ, г	172,97 (153,20;188,30)	189,39 (176,04;208,45)	<0,001
iММЛШ, г/м ²	87,58 (83,77;90,81)	91,42 (87,78;94,13)	<0,001
ФВ, %	58,70 (56,57;59,90)	55,02 (52,75;56,73)	<0,001
Е/А	1,31 (1,23;1,43)	1,10 (0,99;1,24)	<0,001
Е/е'	7,65 (6,84;8,33)	8,17 (7,39;8,77)	0,012
LAVI, мл/м ²	26,94 (25,91;29,24)	29,11 (26,72;31,07)	0,032

Проаналізувавши рівні запальних індексів, виявили, що у пацієнтів із поєднаною патологією достовірно вищими були показники СІІ – 644,80 (600,73;706,08) проти 588,41 (540,10;663,50), $p=0,002$,

а також PLR – 198,38 (176,86;225,59) проти 178,72 (165,65;202,39), $p=0,022$. У той же час, різниці у значеннях NLR і LMR не досягали рівня статистичної значущості ($p=0,614$ та $p=0,525$ відповідно) (табл. 3).

Таблиця 3

Значення запальних індексів обстежених пацієнтів

Показник/Група	СІХС	СІХС + НАЖХП	Значення p
NLR	2,73 (2,61;2,81)	2,70 (2,58;2,84)	0,614
LMR	3,00 (2,67;3,96)	3,10 (2,43;3,62)	0,525
СІІ	588,41 (540,10;663,50)	644,80 (600,73;706,08)	0,002
PLR	178,72 (165,65;202,39)	198,38 (176,86;225,59)	0,022

Рівень глюкози натще вірогідно не відрізнявся у досліджуваних пацієнтів ($p=0,764$). При порівнянні ліпідного профілю встановлено достовірно вищі рівні

загального холестерину (ЗХС) у пацієнтів із поєднаною патологією – 5,70 (4,73;6,37) ммоль/л проти 4,80 (4,19;5,39) ммоль/л ($p=0,003$). Аналіз показників

ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) підтвердив їх більш високі значення у групі СІХС+НАЖХП (3,70 [2,63;4,39] ммоль/л) проти 2,74 (2,16;3,62) ммоль/л ($p=0,006$). Водночас у хворих, які мали лише СІХС, був достовірно вищий рівень ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) – 1,19 (1,04;1,31) ммоль/л, тоді як у групі пацієнтів з супутньою НАЖХП середні значення становили 1,00 (0,86;1,15) ммоль/л ($p<0,001$). Підвищені концентрації ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) і тригліцеридів (ТГ) були також характерні для пацієнтів із поєднаною патологією (0,99

[0,95;1,05] проти 0,76 [0,67;0,81] ммоль/л, $p<0,001$, та 2,18 [2,08;2,32] порівняно з 1,67 [1,47;1,78] ммоль/л, $p<0,001$ відповідно), що зумовило зростання коефіцієнта атерогенності (КА) (4,70 [3,73;5,37] порівняно з 3,80 [3,19;4,39], $p=0,003$). До того ж, тригліцерид-глюкозний індекс (ТГІ) був достовірно вищий у хворих із НАЖХП (4,00 [3,94;4,10]) порівняно з 3,88 (3,76;3,99) ($p<0,001$), що додатково свідчить про більш виражені метаболічні порушення у групі пацієнтів із поєднаною патологією (табл. 4).

Таблиця 4

Результати лабораторних досліджень обстежених пацієнтів

Показник/Група	СІХС	СІХС + НАЖХП	Значення p
Глюкоза, ммоль/л	4,67 (3,31;5,20)	4,39 (3,63;5,06)	0,764
ЗХС, ммоль/л	4,80 (4,19;5,39)	5,70 (4,73;6,37)	0,003
ЛПНГ, ммоль/л	2,74 (2,16;3,62)	3,70 (2,63;4,39)	0,006
ЛПВГ, ммоль/л	1,19 (1,04;1,31)	1,00 (0,86;1,15)	<0,001
ЛПДНГ, ммоль/л	0,76 (0,67;0,81)	0,99 (0,95;1,05)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,67 (1,47;1,78)	2,18 (2,08;2,32)	<0,001
КА	3,80 (3,19;4,39)	4,70 (3,73;5,37)	0,003
ТГІ	3,88 (3,76;3,99)	4,00 (3,94;4,10)	<0,001

Результати логістичного регресійного аналізу свідчать про те, що зниження VO_2 асоціювалося із підвищеною ймовірністю наявності поєднаної патології (OR=0,823; 95 % CI 0,73-0,927; $p=0,001$), подібні результати отримано і для METs (OR=0,7; 95 % CI 0,518-0,946; $p=0,02$). Одночасно зростання ММЛШ (OR=1,036; 95 % CI 1,015-1,057; $p=0,001$) та її індексу (OR=1,163; 95 % CI 1,069-1,266; $p<0,001$) вказувало на вищий ризик наявності коморбідності. Менші значення фракції викиду (OR=0,595; 95 % CI 0,482-0,734; $p<0,001$), а також співвідношення Е/А (OR=0,002; 95 % CI 0,001-0,012; $p<0,001$) корелювали із суттєвою ймовірністю розвитку поєднання СІХС та НАЖХП, тоді як збільшений показник Е/е' (OR=1,704; 95 % CI 1,119-2,596; $p=0,013$) та LAVI (OR=1,139; 95 % CI 1,002-1,294; $p=0,046$) також підтверджували негативну динаміку з боку структурно-функціональних змін у серці. Концентрація глюкози не мала статистично значимого впливу (OR=0,992; 95 % CI 0,686-1,435; $p=0,966$),

натомість вищий ризик коморбідної патології виявили при підвищенні ЗХС (OR=1,611; 95 % CI 1,13-2,297; $p=0,008$), ЛПНГ (OR=1,509; 95 % CI 1,074-2,12; $p=0,018$), ЛПДНГ (OR=1,578; 95 % CI 1,311-1,825; $p<0,001$) та ТГ (OR=1,526; 95 % CI 1,416-1,798; $p<0,001$), тоді як підвищення рівня ЛПВГ було асоційовано з належністю до групи СІХС (OR=0,019; 95 % CI 0,002-0,158; $p<0,001$). Збільшення КА та ТГІ також свідчило про зростання достовірності наявності НАЖХП у пацієнтів із СІХС (OR=1,611; 95 % CI 1,13-2,297; $p=0,008$). Рівні NLR (OR=0,613; 95 % ДІ 0,069–1,278; $p=0,661$) та LMR (OR=0,954; 95 % ДІ 0,719–1,265; $p=0,744$) не мали вірогідного зв'язку з наявністю поєднаної патології. Натомість збільшення SII (OR=1,01; 95 % ДІ 1,004–1,016; $p=0,002$) та PLR (OR=1,013; 95 % ДІ 1,001–1,025; $p=0,036$) асоціювалося з підвищеними шансами мати коморбідність (рис. 1).

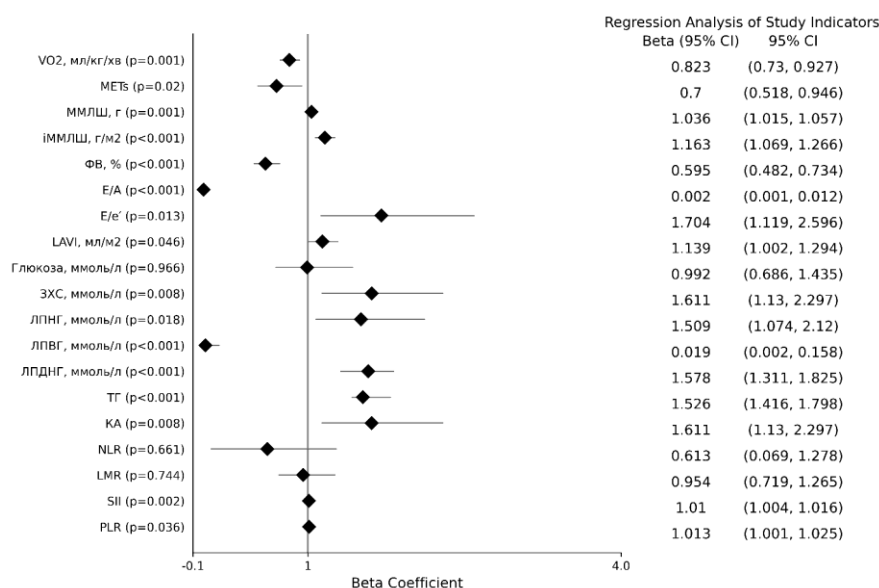


Рис. 1. Регресійний аналіз досліджуваних показників

У даний час серцево-судинні захворювання є найбільш поширеною причиною смерті у пацієнтів з НАЖХП [16] та пов'язані з характерними для неї субклінічним атеросклерозом, атеросклерозом сонних артерій та венозними тромбоемболічними ускладненнями [17].

У мета-аналізі, що включає 16 обсерваційних досліджень та загалом 34043 дорослих людей, зазначалося, що при термінах спостереження понад 6,9 років у пацієнтів з НАЖХП ризик смертельних та/або нефатальних серцево-судинних захворювань був вищим, ніж без НАЖХП (OR 1,64, 95 % ДІ: 1,26–2,13). Крім того, пацієнти з тяжким перебігом НАЖХП мали більше шансів виникнення смертельних та/або нефатальних серцево-судинних захворювань (OR 2,58, 95 % ДІ: 1,78–3,75) [18], хоча виняткова роль НАЖХП у їх розвитку продовжує обговорюватись [19].

Поширення жирової тканини (особливо накопичення вісцерального жиру в черевній порожнині) через виробництво прозапальних цитокінів є ще одним важливим системним тригером запалення слабкого ступеня. За результатами досліджень доведено, що наявність вісцерального ожиріння також впливає на ризик смерті при НАЖХП навіть в осіб із нормальним індексом маси тіла (ІМТ) [4]. Крім черевної порожнини скупчення жиру також можуть бути, наприклад, у міокардіальних, перикардіальних, епікардіальних та периваскулярних депо. Ці ектопічні жирові відкладення виступають як активний ендокринний і паракринний орган, який вивільняє різні прозапальні та вазоактивні медіатори, здатні надавати місцеві побічні ефекти, що викликають структурні та функціональні порушення міокарда [20]. Саме тому збільшення маси є вагомим фактором ризику та прогресування поєднаної патології в обстежених пацієнтів. Результати нашого дослідження підтверджують ці дані.

Відомо, що у процесі розвитку запалення в організмі синтезуються та накопичуються біологічно активні агенти, які, з одного боку, забезпечують захисну функцію, а з іншого, при надлишковому їх вмісті в крові та тканинах, можуть відігравати роль тригерів або безпосередньо призводити до розвитку додаткової альтерації та формування патологічних систем. Обговорюючи можливі механізми виявлених особливостей ремоделювання ЛШ у хворих на СІХС зі НАЖХП і без нього, безсумнівно, особливо слід виділити комплекс метаболічних порушень, які характерні для НАЖХП. Саме дисліпідемія є тими пусковими факторами, які викликають цілу серію гормональних, нейрогуморальних та метаболічних процесів, лежать в основі раннього та переважно гіпертрофічного ремоделювання ЛШ при поєднаній патології у поєднанні з НАЖХП [21].

При НАЖХП накопичення жиру в печінці є результатом дисбалансу між накопиченням та видаленням ліпідів внаслідок неадекватного поглинання циркулюючих ліпідів, підвищеного ліпогенезу в печінці, недостатнього компенсаторного окиснення жирних кислот та зміни їх виведення. Зокрема, підвищене поглинання ліпідів та підвищена швидкість ліпогенезу в печінці при НАЖХП призводять до підвищеного накопичення тригліцеридів у печінці з супутнім надвиробництвом та секрецією великих, збагачених тригліцеридами частинок ліпопротеїдів дуже низької густини, які служать для мобілізації печінкового жиру.

При НАЖХП це надвиробництво частинок ліпопротеїдів дуже низької щільності ініціює кластер порушень складу ліпопротеїнів плазми та атерогенну дисліпідемію, яка характеризується високим рівнем тригліцеридів у сироватці та низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності, а також переважанням ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди. У цьому контексті особливу роль відіграють багаті на тригліцериди ліпопротеїни, що містять аполіпопротеїн С3, які здатні активувати інфламасоми. Інфламасома NLRP3 регулює активність ферменту каспази-1, що призводить до активації прозапальних цитокінів сімейства інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , підвищення рівнів ІЛ-1, ІЛ-6 та С-реактивного білка, тобто активується запальний шлях, який залучений до розвитку атеросклеротичних ССЗ [22]. Деякі лабораторні параметри та інтегральні запальні індекси, у тому числі відношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), лімфоцитів до моноцитів (LMR), тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), використовуються для оцінки ступеня запалення і тяжкості коронарної артерії захворювання серця (СІХС). Нейтрофілі х Тромбоцити / Лімфоцити – це новий системний індекс імунного запалення (SII) [23]. При цьому варто розуміти, що адипоцит – це не пасивний накопичувач тригліцеридів, а клітина, що продукує велику кількість сигнальних молекул. Провідну роль у прогресуванні НАЖХП, особливо у поєднанні із СІХС, відіграють адипоцитокіни та сигнали інтестинального походження. Інфільтрація імуніцитами жирової тканини приводить до поляризації імунної відповіді як на клітинному (переважно макрофагальному та Т-клітинному), так і гуморальному рівнях, активації прозапальних шляхів із секрецією відповідних цитокінів і розвитком низькорівневого запалення [24]. Результати власних досліджень свідчать про те, що збільшення SII (системний індекс імунного запалення) та PLR (відношення тромбоцитів до лімфоцитів) асоціювалося з підвищеними шансами мати коморбідність у пацієнтів із поєднаною патологією, а визначення інтегральних індексів запалення може бути альтернативною для оцінки рівня запального процесу у клінічній практиці.

Висновки. Ліпідний профіль сироватки крові значно корелює з тяжкістю НАЖХП у поєднанні із СІХС. Підвищені рівні тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності, а також зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПЗЩ) призводять до більш атерогенних співвідношень ліпідів. Реконструкція структурно-функціональних параметрів серця та порушення внутрішньо-серцевої гемодинаміки притаманні хворим на СІХС при ізольованому перебігу та у поєднанні із НАЖХП, причому в останніх є більш виразним. Ці процеси ініціюються та поглиблюються на тлі хронічного системного запалення, маркерами якого можуть слугувати гематологічні індекси.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Враховуючи, що більшість пацієнтів з НАЖХП у поєднанні із СІХС помирають від серцево-судинних ускладнень, стає очевидним, що виключно «печінково-орієнтовані» принципи їх лікування не можуть бути достатніми, а вимагають мультидисциплінарного командного підходу. Пошук фармакологічних засобів, що можуть знизити активність

системного запалення у коморбідних пацієнтів буде наступним етапом нашого дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan 29; 67(1):328-57. DOI: 10.1002/hep.29367
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul; 73(1):202-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Dec 14; 12(1):60. DOI: 10.1186/s13098-020-00570-y
- Golabi P, Paik JM, Arshad T, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Mortality of NAFLD According to the Body Composition and Presence of Metabolic Abnormalities. *Hepatol Commun*. 2020 Aug 19; 4(8):1136-48. DOI: 10.1002/hep4.1534
- Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(01):003-16. DOI: 10.1055/s-2001-12925
- Younes R, Caviglia GP, Govaere O, Rosso C, Armandi A, Sanavia T, et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2021 Oct; 75(4):786-94. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.008
- Sechi LA, Soardo G, Catena C. Nonalcoholic fatty liver and left ventricular remodeling: now the prospective evidence. *J Hypertens*. 2021 May; 39(5):864-6. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002750
- VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, Rinella ME, et al. Longitudinal Association of Non Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 18; 9(4). DOI: 10.1161/JAHA.119.014279
- Li X, Heiskanen JS, Ma H, Heianza Y, Guo Y, Kelly TN, et al. Fatty liver index and left ventricular mass: prospective associations from two independent cohorts. *J Hypertens*. 2021 May; 39(5):961-9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002716
- Yong-Ho L, Kwang Joon K, Yoo ME, Kim G, Yoon HJ, Jo K, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2018 Apr; 68(4):764-72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.023
- Borges-Canha M, Neves JS, Libânio D, Von-Hafe M, Vale C, Araújo-Martins M, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiac function and structure—a meta-analysis. *Endocrine*. 2019 Dec 3; 66(3):467-76. DOI: 10.1007/s12020-019-02070-0
- Higashiura Y, Furuhashi M, Tanaka M, Takahashi S, Mori K, Miyamori D, et al. Elevated Fatty Liver Index Is Independently Associated With New Onset of Hypertension During a 10-Year Period in Both Male and Female Subjects. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul 20; 10(14). DOI: 10.1161/JAHA.121.021430
- Gehrke N, Schattenberg JM. Metabolic Inflammation—A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020 May; 158(7):1929-1947. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.020
- Zarà M, Campodonico J, Cosentino N, Biondi ML, Amadio P, Milanese G, et al. Plasma exosome profile in st-elevation myocardial infarction patients with and without out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 28; 22(15):8065. DOI: 10.3390/ijms22158065
- Theofilis P, Mystakidi VC, Goliopoulou A, Pampikroulis GA, Lazaros G, Vogiatzi G, et al. Association of fatty liver with left ventricular concentric remodeling: Insights from the Corinthia study. *Eur Heart J*. 2023 Nov 9; 44(Supplement_2). DOI: 10.1093/eurheartj/ehad655.2415
- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun; 64(6):1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015 Aug; 63(2):470-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.045
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016 Sep; 65(3):589-600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Parisinos CA, Hingorani AD. Is a fatty liver (always or ever) bad for the heart? *Eur Heart J*. 2018 Feb 1; 39(5):394-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx718
- Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP. Abnormal Peri-Organ or Intra-organ Fat (APIFat) Deposition: An Underestimated Predictor of Vascular Risk? *Curr Vasc Pharmacol*. 2016 Oct 6; 14(5):432-41. DOI: 10.2174/1570161114666160722112738
- Loomba R, Wong R, Frayssé J, Shreyas S, Li S, Harrison S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun 5; 51(11):1149-59. DOI: 10.1111/apt.15679
- Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Research in Cardiology*. 2021 Jul 21; 110(7):921-37. DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7
- Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis*. 2021 Dec 16; 32(8):715-20. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001037
- Hutchison AL, Tavaglione F, Romeo S, Charlton M. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Beyond insulin resistance. *J Hepatol*. 2023 Dec; 79(6):1524-41. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.08.030

UDC 616.36-003.826+616.125 – 008.313

INFLUENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF MYOCARDIUM IN THE SETTING OF CHRONIC LOW-INTENSITY INFLAMMATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE OF DIFFERENT SCENARIOS

N.R. Malinina, S.V. Fedorov

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of therapy, family and emergency medicine of
Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

ORCID ID: 0009-0001-9684-7892,

e-mail: m.natalia2511@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2202-4279,

Scopus ID: 56640806600, e-mail: serfed@i.ua

Purpose. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has emerged as the most common chronic liver disorder, encompassing a continuum of pathologies ranging from simple hepatic steatosis to nonalcoholic steatohepatitis, cirrhosis, and ultimately hepatocellular carcinoma. In parallel, stable coronary artery disease (SCAD) remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, in part because of shared cardiometabolic risk factors such as central obesity, insulin resistance, and chronic subclinical inflammation. Previous investigations have demonstrated that NAFLD can act as an independent predictor of coronary artery disease and can accelerate adverse changes in myocardial structure and function. Although NAFLD is primarily associated with hepatic steatosis, its underlying inflammatory and metabolic disturbances extend beyond the liver, promoting systemic low-grade inflammation that may exacerbate left ventricular (LV) remodeling, diastolic dysfunction, and atherogenesis. Aim of the study was the evaluation of the features of LV myocardial remodeling against the background of chronic systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease. A prospective, controlled study was conducted at the therapeutic department of Ivano-Frankivsk

City Clinical Hospital No.1 between January 2022 and December 2024. One hundred twenty-six patients (age ≥ 18 years) were enrolled and divided into two cohorts: Group I (n = 32): Patients diagnosed with SCAD according to the unified clinical protocol “Stable Ischemic Heart Disease” (Ministry of Health of Ukraine, 2021-2857); Group II (n = 96): Patients with SCAD plus ultrasonographically and biochemically confirmed NAFLD, following the protocol “Nonalcoholic Steatohepatitis” (Ministry of Health of Ukraine, 2014-826). Patients in Group II (SCAD + NAFLD) had a lower mean age (54 vs. 60 years; $p = 0.002$) yet exhibited higher body weight, body mass index, and waist circumference ($p < 0.05$). Their functional capacity was significantly reduced: lower mean VO_2 (27.20 vs. 31.30 mL/kg/min; $p < 0.001$) and METs (7.90 vs. 8.50; $p = 0.009$), suggesting decreased exercise tolerance. Echocardiography revealed a more pronounced LV remodeling in Group II, with a significantly higher left ventricular mass (189.39 g vs. 172.97 g; $p < 0.001$) and LVMI (91.42 vs. 87.58 g/m²; $p < 0.001$). Ejection fraction was mildly but significantly lower (55.02% vs. 58.70%; $p < 0.001$). Indicators of diastolic dysfunction (lower E/A and higher E/e') were also worse in Group II, accompanied by a higher LAVI, denoting left atrial enlargement ($p = 0.032$). In terms of inflammation, SII (644.80 vs. 588.41; $p = 0.002$) and PLR (198.38 vs. 178.72; $p = 0.022$) were significantly elevated among patients with combined SCAD and NAFLD, although NLR and LMR did not differ markedly between groups. Lipid profile analysis indicated higher total cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, and triglycerides (all $p < 0.01$), alongside lower HDL-cholesterol ($p < 0.001$) in Group II. These changes were reflected in an increased atherogenic coefficient and a higher TyG index (4.00 vs. 3.88; $p < 0.001$). This study demonstrates that NAFLD amplifies myocardial remodeling and functional impairment in patients with SCAD, coinciding with heightened systemic low-grade inflammation and more severe dyslipidemia.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, chronic low-grade inflammation, stable coronary artery disease, myocardial remodeling, systemic immune-inflammation, dyslipidemia.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 25.02.2025 р.

Стаття прийнята до друку 01.06.2025 р

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.53

УДК 616.124.3-007.6-002.2 + 616-007.26-616.123-616.124 + 616-08-039.73

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПІД ВПЛИВОМ S (-) АМЛОДИПІНУ ТА НЕБІВОЛОЛУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

В.Н. Середюк¹, І.П. Вакалюк¹, Н.М. Середюк¹, Р.В. Деніна¹, Я.Л. Ванджура¹,
М.А. Пачків², О.І. Бабенко³

Івано-Франківський національний медичний університет,

¹кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства,

²кафедра медичної інформатики, медичної та біологічної фізики,

³кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка,
м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0001-7830-2779, Scopus ID: 57192924961, e-mail: vsredyuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-4430-6816, Scopus ID: 57192924961, e-mail: ivakalyuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-3616-2445, Scopus ID: 7003753658, e-mail: n.sredyuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-8196-7130, Scopus ID: 57192932576, e-mail: roksolanadoc@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-2525-371X, Scopus ID: 57222161770, e-mail: yavandzhura@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-4040-3934, Scopus ID: 59132903200, e-mail: mshufnarovich@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-9924-5870, Scopus ID: 59132903200, e-mail: obabenko@ifnmu.edu.ua

Резюме. Коморбідна патологія, зокрема артеріальна гіпертензія (АГ) з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) є актуальною проблемою сучасної внутрішньої медицини. ЕндоТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ є не лише патогенетичною детермінантою розвитку, а й маркером важкості перебігу та несприятливого прогнозу серцево-судинних захворювань. Тому вивчення ендоТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, з метою подальшої розробки ефективних методів корекції, залишається важливим питанням, особливо за наявності коморбідної патології.

Проводили дослідження впливу фармакотерапевтичних комплексів на динаміку показників ендоТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ у хворих на АГ з ХОЗЛ, які включали блокатор кальцієвих каналів S (-) амлодипін та β-адреноблокатор небіволол. Їх застосовували разом з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) еналаприлом.

Обстежено 95 хворих (64 чоловіки і 31 жінка) на АГ 1-3 ступеня з ХОЗЛ груп В і С у стадії ремісії, середній вік (54,7±9,5) років. Проводили тест із реактивною гіперемією (РГ) Celermajer D. S. et al. (1992) [5] за допомогою ультразвукового апарата “Logiq 500” (Німеччина). Досліджували ендоТЕЛІАЛЬНУ (ЕЗВД) вазодилатацію плечової артерії (ПА). Реєстрували максимальну (V max, см/с) та мінімальну (V min, см/с) швидкість кровоплину в ПА. Курс лікування та спостереження – 6 місяців.

Встановлено, що поєднане застосування S(-) амлодипіну з еналаприлом після лікування призводило до зростання вихідної Vmax у ПА в середньому на 22,8 см/сек, а Vmax після РГ – на 41,7 см/сек, вихідної Vmin – на 19,6 см/сек, а Vmin після РГ – на 25,9 см/сек (p<0,05). ЕЗВД збільшилася на 5,2 % (p<0,05). Подібна динаміка спостерігалась і при застосуванні небівололу з еналаприлом. У контрольній групі констатовано зростання початкової Vmax у ПА в середньому на 17,6 см/сек, Vmax після РГ – на 31,6 см/сек, початкової Vmin – на 14,3 см/сек, Vmin після РГ – на 20,2 см/сек, а ЕЗВД – на 3,4 % (p <0,05).

Висновки. Тривале застосування S (-) амлодипіну чи небівололу у поєднанні з еналаприлом призводить до покращення показників ендоТЕЛІАЛЬНОЇ вазодилатації у хворих на АГ з ХОЗЛ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, лікування, S (-) амлодипін, небіволол.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є двома основними причинами смерті у світі [8]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є важливим модифікованим фактором ризику ССЗ, що сприяє розвитку 54 % інсультів та 47 % ішемічної хвороби серця. Антигіпертензивне лікування допомагає знизити серцево-судинну захворюваність і смертність. Ефективний контроль артеріального тиску знижує ризик ішемічної хвороби серця на 25 %, інсульту – на 35 %, а серцевої недостатності – на 50 % [15]. За прогнозами експертів ВООЗ, ХОЗЛ стане третьою причиною смерті в усьому світі до 2030 року [6]. Пацієнти з ХОЗЛ мають більшу, ніж

у 2 рази вищу кількість госпіталізацій і смертність від серцево-судинних захворювань, порівняно з пацієнтами без ССЗ [2, 10].

Відомо, що ендоТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ є вагомим чинником розвитку АГ через зниження синтезу оксиду азоту і зростання продукції вазоконстриктора ендоТЕЛІНУ-1 [3]. З іншого боку, пацієнти з ХОЗЛ мають порушену функцію ендоТЕЛІЇ порівняно з контрольною групою без ХОЗЛ. Майбутні дослідження мають окреслити важливість ендоТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ для розвитку серцево-судинних захворювань при ХОЗЛ [13]. Тому розробка методів корекції ендоТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ у хворих на АГ з ХОЗЛ є актуальною

проблемою сучасної терапії.

Мета дослідження - вплив фармакотерапевтичних комплексів на динаміку показників ендотеліальної функції у хворих на АГ з ХОЗЛ, які включали блокатор кальцієвих каналів S (-) амлодипін та β -адреноблокатор небіволол, що застосовувались разом з інгібітором АПФ еналаприлом.

Об'єкт і методи дослідження. Верифікацію та формулювання діагнозу АГ проводили відповідно до міжнародного керівництва «2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension» [9]. Верифікацію та формулювання діагнозу ХОЗЛ проводили на підставі ознак та критеріїв міжнародного керівництва «Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023» [1]. З метою оцінки клінічної ефективності різних фармакотерапевтичних комплексів, які включали БКК S (-) амлодипін та β -адреноблокатор небіволол, що застосовувались разом із іАПФ еналаприлом, обстежено 95 хворих (64 чоловіків, 31 жінок) віком (54,7 \pm 9,5) років на компенсоване ХЛС унаслідок ХОЗЛ III стадії у фазі ремісії з АГ II стадії I–3 ступеня. Усі хворі були розподілені залежно від методу лікування. До 1-ої основної групи (ОГ1) включено 33 хворих, які одержували СТ та S (-) амлодипін (Азо-мекс, компанія “Actavis”, Ісландія) по 2,5–5 мг/добу в поєднанні з еналаприлом (Енап, фірми “KRKA”, Словенія) методом титрування від стартової дози 2,5 мг/добу до 10–20 мг/добу. До 2-ої основної групи (ОГ2) ввійшло 30 пацієнтів, які отримували небіволол (Небівал, ЗАТ “Київський вітамінний завод”, Україна) у дозі 5 мг/добу в поєднанні з СТ та іАПФ еналаприлом методом титрування від стартової дози 2,5 мг/добу до 10–20 мг/добу. Контрольну групу (Кг) склали 32 хворих, які отримували стандартну терапію ХЛС з еналаприлом методом титрування від стартової дози 2,5 мг/добу до цільової 20–40 мг/добу. Судинорухову функцію ендотелію та стан периферійного кровообігу в плечовій артерії (ПА) визначали на основі показників ендотеліязалежної (ЕЗВД) вазодилатації ПА в пробі з реактивною гіперемією (РГ) за методикою D.S. Celermajer, K.E. Sorensen et al. [4] на ультразвуковому апараті “Logiq 500” (Kranzbühler, Німеччина), користуючись лінійним датчиком 7,5 МГц.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010 і пакетів статистичних програм Statistica v 12.0 (“Stat Soft”, США) та Clin Tools v4.1 (“Psytek Ltd”, Австралія). Визначали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (δ), середню помилку середньої арифметичної (m), число варіант (n), t – критерій Стьюдента для залежних і незалежних варіант (при нормальному розподілі), U – критерій Мана-Уїтні (при відмінностях у розподілі від нормального), коефіцієнт вірогідності (p), відмінність вважали вірогідною при $p < 0,05$. Проводили парний факторний та множинний кореляційний аналіз для незалежних варіант, багатофакторний регресійний аналіз (MANOVA), точний тест Фішера. Оцінювали відношення шансів позитивного/негативного результату лікування (Odds ratio – OR), 95 % довірчий інтервал (95 % CI), критерій відповідності Пірсона χ^2 , показники абсолютного (absolute risk reduction – ARR) і

відносного (relative risk reduction – RRR) ризику негативного результату лікування та числа хворих, яких необхідно пролікувати для запобігання одного негативного результату (number needed for treatment and harm – NNT).

Результати дослідження та їх обговорення.

При проведенні тесту з РГ з'ясувалося (табл. 1, рис. 1), що недостатня вазодилатація була у 18 хворих 1-ої основної групи (54,5 %), у 17 пацієнтів 2-ої основної групи (56,7 %) та в 19 хворих контрольної групи (59,4%). У решти пацієнтів після декомпресії плечової артерії відмічалася парадоксальна постоклюзійна вазоконстрикція ПА, зокрема, у 1-ій основній групі проявлялася в 15 випадках (45,5 %), у 2-ій основній групі – у 13 випадках (43,3 %), а в контрольній групі – у 13 випадках (40,6 %). Застосування S (-) амлодипіну і небівололу разом з еналаприлом на тлі СТ призвело до суттєвого покращення процесів вазодилатації. Так, після лікування у хворих з недостатньою вазодилатацією 1-ої основної групи показник ЕЗВД зріс із (5,34 \pm 1,96) % до (9,52 \pm 1,78) % ($p < 0,001$), 2-ої основної групи – із (4,87 \pm 1,65) % до (8,93 \pm 1,47) % ($p < 0,001$), а контрольної групи – із (5,51 \pm 1,84) % до (8,67 \pm 1,90) % ($p < 0,01$). Одночасно відбувалося збільшення показника ЕНЗВД у 1-ій основній групі із (12,58 \pm 1,72) % до (17,49 \pm 1,65) % ($p < 0,01$), у 2-ій основній групі – із (14,17 \pm 1,36) % до (18,39 \pm 1,21) % ($p < 0,01$) та тенденція до зростання у контрольній групі із (15,44 \pm 1,63) % до (16,85 \pm 1,58) % ($p > 0,05$).

Деяка інша динаміка спостерігалася у випадку парадоксальної постоклюзійної вазоконстрикції плечової артерії. Так, у хворих 1-ої основної групи, які отримували в комплексному лікуванні S (-) амлодипін, після лікування констатовано зростання ЕЗВД із (-4,39 \pm 1,73) % до (3,65 \pm 1,84) % ($p < 0,001$), а ЕНЗВД – із (10,47 \pm 2,05) % до (16,89 \pm 2,11) % ($p < 0,001$). Разом з тим, у хворих 2-ої основної групи, що отримували в складі фармакотерапевтичного комплексу небіволол, спостерігалася також вірогідне збільшення ЕЗВД із (4,79 \pm 1,51) % до (2,36 \pm 1,27) % ($p < 0,001$) та ЕНЗВД – із (11,65 \pm 1,93) % до (17,29 \pm 1,68) % ($p < 0,01$).

Разом з тим, у хворих 1-ої контрольної групи відмічалася зростання ЕЗВД із (-3,28 \pm 1,75) % до (2,14 \pm 1,59) % ($p < 0,05$) та лише тенденція до збільшення ЕНЗВД – із (12,68 \pm 1,35) % до (14,72 \pm 1,93) % ($p > 0,05$).

У таблиці 2 викладено результати дослідження відношення шансів позитивного/негативного результату лікування хворих на компенсоване ХЛС та АГ із використанням S (-) амлодипіну та небівололу за динамікою показника ЕЗВД. Із таблиці 2 випливає, що у випадку приєднання S (-) амлодипіну до СТ із еналаприлом на 62, 7% (RRR = 0,37; 95% CI = 0,15 – 0,93) зменшувався ризик негативного результату лікування таких хворих. При цьому вірогідною була редукція абсолютного ризику негативного результату лікування (ARR = -0,26; 95 % CI = -0,46 – -0,04). Загалом відмічалася позитивна динаміка ЕЗВД і відношення шансів OR за таких умов склало 0,26 (95 % CI = 0,08 – 0,85), а критерій Пірсона χ^2 – 5,26 ($p = 0,010$). Про кращий вплив на показник ЕЗВД лікувального комплексу із включенням S (-) амлодипіну свідчило й значення показника NNT (NNT = 3,92; 95 % CI = 2,15 – 22,14). У

разі долучення небівололу до СТ з еналаприлом позитивні зміни ЕЗВД були дещо менш вираженими (OR = 0,43; 95 % CI = 0,14 – 1,39; $\chi^2 = 2,00$; $p = 0,078$), ARR (ARR = -0,17; 95 % CI = -0,41 – 0,05) та RRR (RRR = 0,56; RRR, % = -43,2 %; 95 % CI = 0,25 – 1,29), NNT (NNT = 5,69; 95 % CI = 2,43 – -16,82).

Отже, за динамікою показника ЕЗВД відношення шансів позитивного результату лікування було кращим при долученні S (-) амлодипіну до СТ із еналаприлом, ніж фармакотерапія з небівололом. Проте обидва вищевказані лікувальні комплекси були значно ефективнішими, ніж СТ лише з еналаприлом.

Проаналізовано вплив S (-) амлодипіну і небівололу, які застосовувалися в поєднанні з еналаприлом, на динаміку показників швидкості кровоплину під час проби з РГ [4] у хворих на компенсоване ХЛС з АГ (табл. 3). До лікування в усіх хворих відмічалось зниження відносно референтної норми максимальної швидкості кровоплину в ПА та її приросту під час РГ ($p < 0,05$), а також швидкість кровоплину до і після прийому нітрогліцерину ($p < 0,05$). При аналізі ефективності лікування встановлено, що долучення S (-) амлодипіну до лікувального комплексу з СТ і еналаприлу в Ог1 призвело до зростання початкової максимальної швидкості кровоплину в ПА на 53,6 % ($p < 0,001$), приєднання небівололу в Ог2 – на 52,4 % ($p < 0,001$), тоді як у випадку СТ лише з еналаприлом у Кг – на 39,9 % ($p < 0,01$).

Позитивна динаміка відзначалася й відносно приросту швидкості кровоплину в ПА під час тесту РГ, коли у 1-ій основній групі даний показник зріс на 56,9 % ($p < 0,001$), у 2-ій основній групі – на 41,9 % ($p < 0,001$), у контрольній групі – на 32,3 % ($p < 0,01$).

Водночас показники початкової максимальної швидкості кровоплину в ПА та її приросту під час РГ через 6 місяців лікування вірогідно відрізнялися між 1-ою і 2-ою основними та контрольною групами ($p < 0,05$), що вказує на кращий результат диференційованої терапії.

Менш вираженою була динаміка у випадку проведення другої частини тесту для оцінки ендотеліальної незалежної вазодилатації, зокрема після лікування констатовано прискорення швидкості початкового максимального кровоплину в ПА, зафіксованої після відпочинку до прийому нітрогліцерину, у 1-ій основній групі на 29,6 % ($p < 0,01$), у 2-ій основній групі – на 32,4 % ($p < 0,01$), тоді як у контрольній групі – лише на 18,1 % ($p < 0,05$).

Після прийому нітрогліцерину констатовано збільшення приросту швидкості кровоплину в ПА у хворих 1-ої основної групи на 21,2 % ($p < 0,01$), 2-ої основної групи – на 18,3 % ($p < 0,05$), а контрольної групи – на 15,5 % ($p < 0,05$). Характерно, що різниця між початковою швидкістю кровоплину в ПА та її приросту під час РГ між 1-ою і 2-ою основними та контрольною групою була вірогідною ($p < 0,05$).

Такий результат проби з реактивною гіперемією вказує на більш виражену ендотеліальну протекторну

ефективність фармако-терапевтичних комплексів із включенням S (-) амлодипіну чи небівололу порівняно з варіантом лікування, який застосовує СТ лише з еналаприлом.

Виявлені порушення ендотеліальної вазорегуляції узгоджуються з результатами досліджень [3, 14], які виявили подібні порушення у хворих на АГ. Щодо ХОЗЛ, то одні дослідження підтверджують значення ендотеліальної дисфункції у формуванні і перебігу ХОЗЛ [13], а інші доводять, що ендотеліальна дисфункція не є предиктором клінічних наслідків ХОЗЛ [11, 12]. Щодо досліджень при коморбідній патології АГ з ХОЗЛ, то отримані результати є пріоритетними, оскільки досліджено особливості ендотеліальної вазорегуляції при такому поєднанні захворювань. Встановлено, що небіволол володіє ендотеліальними властивостями, як і інші класи антигіпертензивних засобів, таких як олмесартан чи периндоприл [7], що узгоджується з отриманими в цьому дослідженні результатами. Позитивний вплив на функцію ендотелію S-амлодипіну був продемонстрований в експериментальних [16] та клінічних дослідженнях [11]. В огляді Dalal J. et al. [5] обговорюються клінічні докази загалом 42 досліджень (26 рандомізованих контрольованих досліджень, 14 обсерваційних досліджень і 2 мета-аналізи), які підтверджують понад 7400 пацієнтів, які отримували S-амлодипін. Авторами доведено ефективність і безпеку S-амлодипіну при АГ порівняно з рацемічним амлодипіном, що застосовувався як монотерапія, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами, а також плейотропні переваги S-амлодипіну. У даному дослідженні також констатовано позитивний вплив S-амлодипіну на ендотеліальну вазорегуляцію у хворих на АГ з ХОЗЛ.

Висновки. Хронічне легеневе серце залишається однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я в медико-соціальному та економічному плані, оскільки є важким ускладненням хронічних обструктивних захворювань легень, які характеризуються неухильним ростом захворюваності, високою частотою інвалідизації, смертності хворих та значними витратами на лікування.

Тривале, упродовж 6 місяців, застосування S (-) амлодипіну і небівололу, які поєднуються з еналаприлом, призводить до зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та покращує показники швидкості кровоплину в ПА на 52,4 % ($p < 0,001$), ендотеліальної незалежної вазодилатації плечової артерії під час тесту реактивної гіперемії у хворих на АГ з ХОЗЛ.

Згідно з аналізом відношення шансів позитивного/негативного результату лікування за динамікою показника ендотеліальної вазорегуляції лікувальні комплекси із включенням S (-) амлодипіну чи небівололу були значно ефективнішими, ніж стандартна терапія лише з еналаприлом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Таблиця 1
Вплив S (-) амлодіпіну і небіволулу, які застосовувалися в поєднанні з еналаприлом, на динаміку показників ендотеліальної залежної та ендотеліальної незалежної вазодилатації під час проби з реактивною гіперемією у хворих на АГ з ХОЗЛ, (M±m)

Показники	Здорові (n=27)	1-а основна група (n=33)		2-а основна група (n=30)		контрольна група (n=32)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8
ЕЗВД (Drg, %) при недостатній вазодилатації	17,64±3,27	5,34±1,96* (n=18)	9,52±1,78*** (n=18)	4,87±1,65* (n=16)	8,93±1,47*** (n=16)	5,51±1,84* (n=19)	8,67±1,90** (n=19)
ЕЗВД (Drg, %) при постоклюзійній вазоконстрикції	17,64±3,27	-4,39±1,73* (n=15)	3,65±1,84*** (n=15)	-4,79±1,51* (n=10)	2,36±1,27*** (n=10)	-3,28±1,75* (n=13)	2,14±1,59** (n=13)
ЕНЗВД (Drg, %) при недостатній вазодилатації	26,48±2,95	12,58±1,72* (n=18)	17,49±1,65** (n=18)	14,17±1,36* (n=16)	18,39±1,21** (n=16)	15,44±1,63* (n=19)	16,85±1,58 (n=19)
ЕНЗВД (Drg, %) при постоклюзійній вазоконстрикції	26,48±2,95	10,47±2,05* (n=15)	16,89±2,11*** (n=15)	11,65±1,93* (n=10)	17,29±1,68** (n=10)	12,68±1,35* (n=13)	14,72±1,93 ^{нд} (n=13)

Примітки: 1. * – вірогідність відмінності показників до лікування між групами та референтною нормою ($p<0,05$).
2. * – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями ($p<0,05$).
3. ** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями ($p<0,01$).
4. *** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями ($p<0,001$).

Таблиця 2
Вплив S (-) амлодіпіну і небіволулу, які застосовувалися в поєднанні з еналаприлом, на показники відношення шансів позитивного/негативного результату лікування (Odds Ratio) за динамікою ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії під час проби з реактивною гіперемією у хворих на АГ з ХОЗЛ

Підгрупи хворих	OR	95 % CI	χ^2	P	ARR	95 % CI	RRR	RRR, %	95 % CI	NNT	95 % CI
Компенсоване ХЛС з АГ, Oг ₂ (n=33) vs Kг ₂ (n=32)	0,26	0,08 – 0,85	5,26	0,010	-0,26	-0,46 – -0,04	0,37	-62,7	0,15 – 0,93	3,92	2,15 – 22,14
Компенсоване ХЛС з АГ, Oг ₃ (n=30) vs Kг ₂ (n=32)	0,43	0,14 – 1,39	2,00	0,078	-0,17	-0,41 – 0,05	0,56	-43,2	0,25 – 1,29	5,69	2,43 – -16,82

Примітки: 1. OR – відношення шансів позитивного/негативного результату лікування.
2. 95 % CI – 95% довірчий інтервал. 3. χ^2 – критерій відповідності Пірсона. 4. p – коефіцієнт вірогідності.
5. ARR – редукція абсолютного ризику негативного результату лікування. 6. RRR – редукція відносного ризику негативного результату лікування.
7. NNT – число хворих, яких необхідно пролікувати для запобігання одного негативного результату лікування.

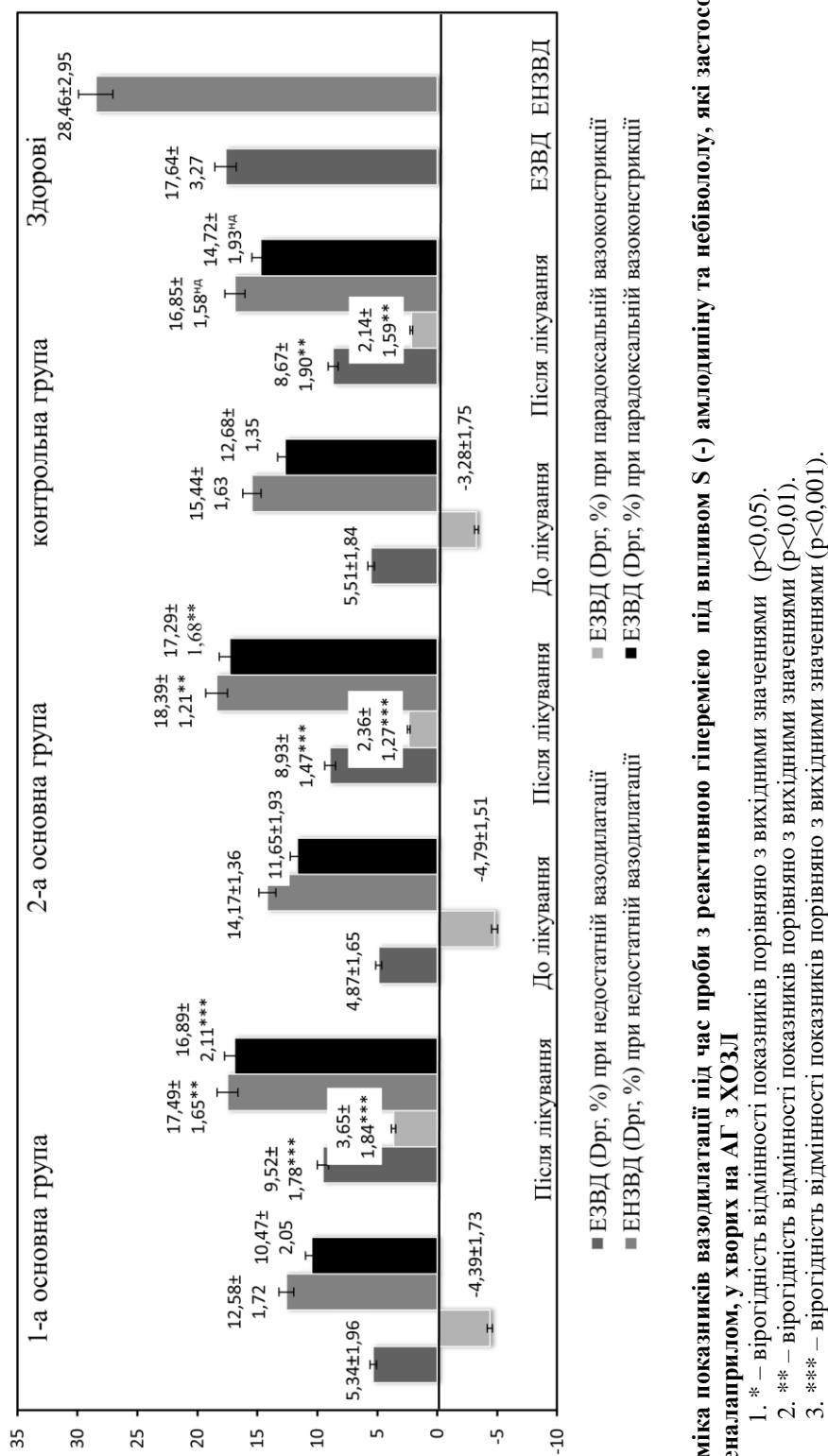


Рис. 1. Динаміка показників вазодилатації під час проби з реактивною гіперемією під впливом S (-) амлодіпину та небівололу, які застосовувалися в послідовності з еналаприлом, у хворих на АГ з ХОЗЛ

Примітки:

- * – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,05).
- ** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,01).
- *** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,001).

Таблиця 3

Вплив S (-) амлодипіну і небівололу, які застосовувалися в поєднанні з еналаприлом, на динаміку показників швидкості кровоплину в плечовій артерії під час проби з реактивною гіперемією у хворих на АГ з ХОЗЛ, (M±m)

Показники	Здорові (n=27)	1-а основна група (n=33)		2-а основна група (n=30)		контрольна група (n=32)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8
Vmax в ПА, м/с; Δ%	78,46±2,83	42,57±5,73•	65,37±6,48*** Δ+53,6	39,56±5,73•	60,28±6,04*** Δ+52,4	44,12±4,64•	61,72±4,25** Δ+39,9
Vmax в ПА під час РГ, см/с; Δ% приросту Vmax під час РГ	127,38±6,59	73,20±7,35•	114,94±9,67*** Δ+56,9	75,68±6,91•	107,37±8,49*** Δ+41,9	79,53±6,21•	105,19±8,42** Δ+32,3
Vmax до прийому 0,5 мг нітро-гліце- рину, см/с; Δ%	82,74±3,26	45,72±4,93•	59,26±3,98** Δ+29,6	43,65±3,52•	57,80±3,26** Δ+32,4	46,91±4,29•	55,42±3,17* Δ+18,1
Vmax через 5 хв пі- сля прийому 0,5 мг нітро-гліцерину, см/с; Δ%	131,25±7,64	77,34±5,89•	93,85±7,56 ** Δ+21,2	74,72±4,38•	88,34±3,21* Δ+18,3	73,58±4,35•	84,96±5,11* Δ+15,5

Примітки: 1. V max в ПА – початкова максимальна швидкість кровоплину в плечовій артерії.

2. V max в ПА під час РГ – максимальна швидкість кровоплину в плечовій артерії через 90с після припинення компресії у фазу реактивної гіперемії (РГ).

3. • – вірогідність відмінності показників до лікування між групами та референтною нормою (p<0,05).

4. * – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,05).

5. ** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,01).

6. *** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,001).

References:

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez FJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023; 61(4):230-239. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
2. Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, Watz H. Prevalence of cardiac comorbidities, and the iron deredetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019; 14:2163-2172. Available from: <https://doi.org/10.2147/COPD.S209343>
3. Ambrosino P, Bachetti T, D'Anna SE, Galloway B, Bianco A, D'Agnano V, Papa A, Motta A, Perrotta F, Maniscalco M. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(5):136. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050136>
4. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*. 1992; 340:1111-5. Available from: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-F)
5. Dalal J, Mohan JC, Iyengar SS, Hiremath J, Sathyamurthy I, Bansal S, Kahali D, Dasbiswas A. S-Amlodipine: An Isomer with Difference-Time to Shift from Racemic Amlodipine. *Int J Hypertens*. 2018 May 20; 2018:8681792. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/8681792>
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023; 61(4):2300239. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
7. Li B, Zhang Q, Zhang H, Wang C, Xiu R. Effects of nebivolol versus other antihypertensive drugs on the endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Biosci Rep*. 2020; 40(5):BSR20200436. <https://doi.org/10.1042/BSR20200436>
8. Liang X, Chou OHI, Cheung BMY. The association between systemic arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018: a cross-sectional study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2023; 10(2):190-198. Available from: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2022.0306>
9. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 December; 41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
10. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1-16. Available from: <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
11. Scherr A, Schumann DM, Karakioulaki M, Franchetti L, Strobel W, Zellweger M, Tamm M, Stolz D. Endothelial dysfunction is not a predictor of outcome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2020; 21(1):90. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01345-9>
12. Sirenko Y, Rekovets O, Svischenko E, Ena L, Torbas E, Kushnir S, Gulkevych O, Mudruk I. Open clinical study of antihypertensive efficacy of generic drug telmisartan (hypotel) or a combination with S-amlodipine (Semlopin) or hydrochlorothiazide in the therapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (ah) (results of the hipster. *Hypertension*. 2022; 1.51:11-23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247>
13. Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Bakaloudi DR, Pitsiou G, Stanopoulos I, Kontakiotis T, Boutou AK. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. *ERJ Open Res*. 2021; 7(2):00983-2020. Available from: <https://doi.org/10.1183/23120541.00983-2020>
14. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, et al. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75(6):1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6):1269-1324. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
16. Yang J, Si D, Zhao Y, He C, Yang P. S-amlodipine improves endothelial dysfunction via the RANK/RANKL/OPG system by regulating microRNA-155 in hypertension. *Biomed Pharmacother*. 2019; 114:108799. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108799>

UDC 616.124.3-007.6-002.2 + 616-007.26-616.123-616.124 + 616-08-039.73

DYNAMICS OF INDICATORS OF ENDOTHELIAL FUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF S (-) AMLODIPINE AND NEBIVOLOL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE

V.N. Seredyuk¹, I.P. Vakalyuk¹, N.M. Seredyuk¹, R.V. Denina¹, Y.L. Vanjura¹, M.A. Pachkiv², O.I. Babenko³

Ivano-Frankivsk National Medical University,

¹*Department of Internal Medicine No.2 and Nursing,*

²*Department of Medical Informatics, Medical and Biological Physics,*

³*Department of Internal Medicine No.1, Clinical*

Immunology and Allergology named after Academician E.M. Neyko, Ivano-Frankivsk, Ukraine

ORCID ID: 0000-0001-7830-2779,
Scopus ID: 57192924961,
e-mail: vsredyuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-4430-6816,
Scopus ID: 57192924961,
e-mail: ivakalyuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-3616-2445,
Scopus ID: 7003753658, e-mail:
n.seredyuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0001-8196-7130,
Scopus ID: 57192932576,
e-mail: roksolanadoc@ukr.net
ORCID ID: 0000-0003-2525-371X, e-mail: yavan-
dzhura@ifnmu.edu.ua
Scopus–Author ID: 57222161770
ORCID ID: 0000-0002-4040-3934,
Scopus ID: 59132903200,
e-mail: mshufnarovich@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-9924-5870,
Scopus ID: 59132903200,
e-mail: obabenko@ifnmu.edu.ua

Abstract. Comorbid pathology, namely arterial hypertension (AH) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an urgent problem of modern internal medicine. Endothelial dysfunction is not only a pathogenetic determinant of development, but also a marker of the severity of the course and unfavorable prognosis of cardiovascular diseases. Therefore, the study of endothelial dysfunction in order to further develop effective methods of correction remains an important issue, especially in the presence of comorbid pathology.

Study of the influence of pharmacotherapeutic complexes, which included the calcium channel blocker S (-) amlodipine and the β -adrenergic blocker nebivolol, used together with the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril, on the dynamics of endothelial function indicators in patients with hypertension with COPD.

95 patients (64 men, 31 women) with hypertension of the 1st-3rd degree with COPD of groups B and C in the remission stage were examined, the average age was (54.7 \pm 9.5) years. A reactive hyperemia (RH) test was conducted by Celermajer D. S. et al. (1992) using the "Logiq 500" ultrasonic device (Germany). Endothelial-dependent vasodilatation of the brachial artery (BA) was

studied. The maximum (V max, cm/s) and minimum (V min, cm/s) were registered. speed of blood flow in BA. The course of treatment and observation is 6 months.

It was found that the combined use of S(-) amlodipine with enalapril after treatment led to an increase in initial Vmax in PA by an average of 22.8 cm/sec, and Vmax after RG – by 41.7 cm/sec, initial Vmin – by 19, 6 cm/sec, and Vmin after RH – by 25.9 cm/sec (p<0.05)). Endothelial-dependent vasodilatation increased by 5.2 % (p<0.05). A similar effect was observed when nebivolol was used with enalapril. In the control group, initial Vmax in BA increased by an average of 17.6 cm/sec, Vmax after RH – by 31.6 cm/sec, initial Vmin – by 14.3 cm/sec, Vmin after RH – by 20.2 cm/sec). Endothelial-dependent vasodilatation - by 3.4% (p <0.05). In terms of the dynamics of the EZVD index, the odds ratio of a positive treatment outcome was better when adding S (-) amlodipine to the basic therapy with enalapril than pharmacotherapy with nebivolol. However, both of the above treatment complexes were significantly more effective than the basic therapy with enalapril alone.

Conclusions. Chronic cor pulmonale remains one of the most pressing health problems in medical, social and economic terms, as it is a severe complication of chronic obstructive pulmonary diseases, which are characterized by a steady increase in morbidity, high incidence of disability, mortality of patients and significant treatment costs. Long-term use of S(-) amlodipine and nebivolol, combined with enalapril, for 6 months, leads to a decrease in the manifestations of endothelial dysfunction and improves the blood flow rate in PA by 52.4 % (p<0.001), endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation of the brachial artery during the reactive hyperemia test in patients with hypertension with COPD.

According to the analysis of the ratio of the chances of a positive / negative outcome of treatment according to the dynamics of the indicator of endothelium-dependent vasoregulation, therapeutic complexes with the inclusion of S (-) amlodipine or nebivolol were significantly more effective than standard therapy with enalapril alone.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, treatment, S (-) amlodipine, nebivolol.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 14.04.2025 р.

Стаття прийнята до друку 21.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.61
УДК 615.07+547.77+615.2**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛУ У СКЛАДІ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

У.Б. Сікорин, Н.І. Рушак, А.О. Стецьків

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хімії, фармацевтичного аналізу та післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0001-5492-2025, e-mail: sykorin@ukr.net;

ORCID ID: 0000-0003-1050-2613, Scopus ID: 58918332600, e-mail: rushchaknadiy@gmail.com;

ORCID: 0000-0001-5166-5633, Scopus ID: 6506514434, email: andrijstetskiv69@gmail.com.

Резюме. У статті наведено результати фармацевтичного аналізу похідних піразолу, що входять до складу лікарських форм. Фармацевтичний аналіз є важливою складовою системи забезпечення якості лікарських засобів, що гарантує їх ефективність, безпечність і відповідність до нормативних вимог. Автори приділяють особливу увагу аналізу хімічних сполук, які проявляють широкий спектр фармакологічної дії: анальгетичну, протизапальну, жарознижувальну, антиоксидантну та судинорозширювальну. У роботі представлено класифікацію похідних піразолу відповідно до їх хімічної структури й наявності певних функціональних груп, що визначає їх фармакологічну активність і зумовлює можливості застосування. Дослідження зосереджено на вивченні лікарських форм, що містять метамізолу натрієву сіль (анальгін), який широко використовується в таблетках, супозиторіях та ін'єкційних розчинах, порошках. З метою оцінки якісного й кількісного складу цих препаратів застосовано комплексний підхід, що включає фізико-хімічні, хімічні та статистичні методи. Основним методом кількісного визначення вибрано йодометричне титрування, результати якого опрацьовано з урахуванням критеріїв відтворюваності, збіжності та чутливості. Запропонований алгоритм експерименту, який дозволяє забезпечити об'єктивність і достовірність результатів фармацевтичного аналізу. Проведений експрес-аналіз різних лікарських форм довів, що вміст діючих речовин відповідає зазначеній нормі, а методика може бути рекомендована для контролю якості. Робота підкреслює важливість системного підходу до аналізу лікарських засобів на основі похідних піразолу і демонструє актуальність подальших досліджень у цьому напрямку для розробки безпечних та ефективних препаратів нового покоління.

Ключові слова: фармацевтичний аналіз, похідні піразолу, анальгін, контроль якості, лікарські форми, експрес-аналіз, протизапальні препарати, кількісне визначення, статистична обробка.

Вступ. Фармацевтичний аналіз є ключовим етапом контролю якості лікарських засобів, який забезпечує їх ефективність, безпеку і відповідність нормативним вимогам. Особливе значення має аналіз похідних піразолу, які широко використовуються у фармації завдяки своїм протизапальним, анальгетичним, жарознижувальним та протипухлинним властивостям.

Похідні піразолу входять до складу багатьох лікарських форм (ЛФ), що зумовлює необхідність

розробки та вдосконалення методів їх контролю. Визначення якісного та кількісного складу таких препаратів потребує застосування традиційних і селективних методів аналізу [1-11].

Існує кілька груп піразольних похідних залежно від їх хімічної структури. Приклади лікарських речовин, які належать до цих груп, та відмінні хімічні властивості подано в табл. 1.

Таблиця 1**Хімічна характеристика лікарських речовин, похідних піразолу**

Хімічна назва речовин	Класифікація похідних піразолу	Відмінні властивості хімічного складу
3,5-диметилпіразол	Гідроксипохідні піразолу	Містять гідроксильну групу (-OH)
3,5-диметилпіразол, 1-метилпіразол	Прості похідні піразолу	Піразольне кільце та метильовані похідні
4-нітропіразол	Нітропохідні піразолу	Містять нітрогрупу (-NO ₂)
4-фенілпіразол	Піразоли із заміщенням ароматичними групами	Містять ароматичні групи
3-амінопіразол	Амінопохідні піразолу	Містять аміногрупу (-NH ₂)

Хімічна класифікація похідних піразолу ґрунтується на типах функціональних груп або замісників, які наявні у їх структурі. Кожна група має унікальні властивості, що визначає їх фармакологічну дію та застосування в медицині.

Залежно від терапевтичної дії, похідні групи поділяють на: жарознижувальні та знеболувальні (антипирин), протизапальні (фенілбутазон), антибактеріальні та протитуберкульозні (піразинамід). Антигіпоксичні та антиоксидантні властивості даних похідних дозволяють використовувати їх для захисту

тканин від пошкодження вільними радикалами. Судинорозширювальні властивості сполук обумовлюють їх використання при лікуванні серцево-судинних захворювань. Полярність, зумовлена атомами азоту, впливає на розчинність та взаємодію з іншими хімічними сполуками [8].

Похідні 3-амінопіразолу широко використовуються у фармацевтичній хімії для синтезу лікарських препаратів. У сучасних умовах науковцями вивчається його протиракова активність [9].

5-диметилпіразол та 4-фенілпіразол, їх похідні мають потенційне застосування у фармації та медицині завдяки своїм різноманітним біологічним властивостям. Однак важливо зазначити, що багато досліджень все ще перебувають на стадії доклінічних випробувань. Деякі похідні вищезгаданої речовини продемонстрували антимікробну активність проти різних бактерій і грибків, можуть проявляти антиоксидантну активність. Вивчені сполуки можуть допомогти захистити клітини від пошкодження вільними радикалами, що може бути корисним для профілактики та лікування різних захворювань [11].

4-нітропіразол, як і багато інших нітросполук, має потенційну біологічну активність, але його пряме використання в медицині обмежене через потенційну токсичність. Експериментально доведено, що деякі похідні 4-нітропіразолу можуть мати протипухлинну активність. Вони можуть впливати на ріст ракових клітин і викликати апоптоз (запрограмовану загибель клітин). Похідні 3,5-диметилпіразолу можуть проявляти різноманітну біологічну активність, включаючи антимікробну, протизапальну та протипухлинну. Вони можуть впливати на різні біологічні мішені, такі як ферменти та рецептори [11].

Дослідження похідних піразолу у фармацевтичній хімії не припиняються, оскільки постійно ведеться пошук нових, ефективніших лікарських засобів, зокрема розробляються піразольні анальгетики та антидепресанти з мінімальними побічними ефектами [8, 10].

Метою дослідження є удосконалення та оцінка методів експрес-аналізу лікарських речовин, похідних піразолу в складі лікарських форм. Дослідження спрямоване на вивчення аналітичних характеристик різних методик, їх точності, селективності, відтворюваності та відповідності до нормативних вимог.

Об'єкти і методи дослідження. Для дослідження вибрано похідні піразолу, які входять до складу різних лікарських форм, зокрема таблетки Анальгін-Дарниця 500 мг, виробник ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця»; Анальгін 500 мг АТ «Лубнифарм»; таблетки Андипал В, виробник ПАТ «Монфарм»; супозиторії ректальні Анальдим, виробник ПАТ «Монфарм»; Анальгін-Дарниця, розчин для ін'єкцій 500 мг/мл, виробник ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця»; Анальгін, розчин для ін'єкцій 500 мг/мл, виробник ТОВ Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу» [12].

Для проведення дослідження було застосовано комплексний підхід, що включав аналіз наукової літератури щодо сучасних досліджень лікарських засобів на основі похідних піразолу, хімічні та фізико-хімічні методи для проведення фармацевтичного аналізу речовин у лікарських формах, статистичні методи обробки отриманих експериментальних даних [1, 4-10, 13].

Для ефективного проведення фармацевтичного аналізу лікарських форм був ретельно спланувати експеримент. Враховуючи це, створено алгоритм проведення такого дослідження.

Підготовка проб для аналізу:

- *обробка лікарських форм* – для дослідження обирали препарати, що містять похідні піразолу, зокрема таблетки, капсули або ін'єкційні розчини. Залежно від виду лікарської форми, препарати подрібнювали до порошкоподібного стану або використовували без додаткової обробки;

- *приготування розчинів* – лікарські форми розчиняли у сумісних розчинниках, які не змінюють активності похідних піразолу (наприклад, у воді або етанолі). Особливу увагу приділяли дотриманню необхідної концентрації відповідно до вимог обраного методу аналізу.

1. Ідентифікація похідних піразолу. Виявлення похідних піразолу проводили з використанням стандартних кольорових реакцій та методів хроматографії [2, 3].

2. Кількісне визначення похідних піразолу здійснюють із застосуванням титриметричних методів, зокрема йодометрії та алкаліметрії, відповідно до вимог ДФУ [2, 3].

Результати дослідження та їх обговорення. Серед лікарських речовин, похідних піразолону, особливе місце займає *Metamizolum natricum* (1-феніл-2,3-диметил-4-метилсульфоніл-5-піразолон), який на ринку України трапляється у вигляді різноманітних лікарських форм, зокрема таблеток, капсул, розчинів для ін'єкцій, супозиторіїв, порошків [12] (рис. 1).

Хімічна структура метамізолу натрію та фармакологічна дія обумовлюють його здатність інгібувати циклооксигеназу (ЦОГ) та впливати на синтез медіаторів болю і запалення (простагландинів) [11].

Використання похідних піразолу в лікарських формах дає можливість лікувати різні стани, але необхідно враховувати ризик побічних ефектів (агранулоцитоз). Цей аспект обумовлює важливість ретельного контролю якості цих препаратів.

Детальна інформація щодо досліджуваних лікарських форм наведена в табл. 2.

Результати проведення хімічного аналізу досліджуваних лікарських форм наведено в табл. 3.

Кількісне визначення анальгіну в лікарських формах проводили з використанням йодометричного методу (рис. 2).

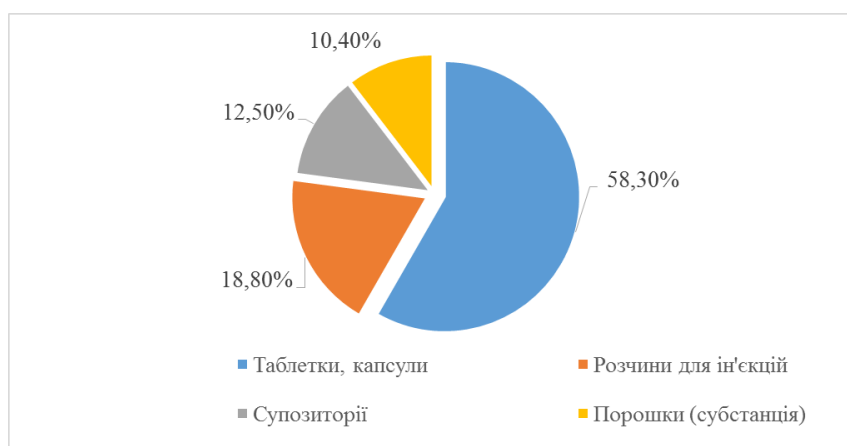


Рис. 1. Асортимент лікарських засобів з метамізолом натрію, зареєстрованих в Україні для застосування за формою випуску

Таблиця 2

Форми лікарських засобів для аналізу

Назва лікарського засобу	Форма випуску, дозування	Компанія-виробник
Анальгін <i>Metamizole sodium</i>	Розчин для ін'єкцій, 500 мг/мл	ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця» ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу»
Анальгін <i>Metamizole sodium</i>	Таблетки, 500 мг	ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця» АТ «Лубнифарм»
Андипал - В <i>Andipalium - V</i>	Таблетки: Анальгін 250 мг Бендазолу гідрохлориду 20мг Папаверину гідрохлориду 20мг	ПАТ «Монфарм»
Анальдим <i>Analdim</i>	Супозиторії: Анальгін 100 мг Димедрол 20 мг	ПАТ «Монфарм»

Таблиця 3

Хімічний аналіз лікарських форм з анальгіном

Лікарська форма	Аналіз	Спостереження
Анальгін, розчин для ін'єкцій	1-2 краплі досліджуваного розчину наносили на предметне скло і додавали 1 краплю розчину заліза (III) хлориду	Утворення синього забарвлення, яке змінювалося на червоне і знебарвлювалося
	На предметне скло наносили 1-2 краплі досліджуваного розчину, потім додавали 1-2 краплі розчину срібла нітрату	Поява білого осаду
Анальгін, таблетки	1-2 краплі досліджуваного розчину наносили на предметне скло, після чого додавали 1-2 мл розчину купрум (II) сульфату	Спостерігали утворення комплексної солі купрум (II) у вигляді голубого осаду
	На предметне скло наносили 2 краплі одержаного розчину, після чого додавали краплю розчину калію піроантимонату	Спостерігали густий білий осад
Андипал - В, таблетки	На предметне скло наносили 1-2 краплі досліджуваного розчину, потім додавали краплю розчину кислоти хлористоводневої і 2 краплі розчину йоду (якісна реакція на бендазолу гідрохлорид)	Спостерігали осад червонувато-сріблястого кольору
	У фарфорову чашку поміщали 1 мл розчину, додавали 5 крапель кислоти нітратної концентрованої, нагрівали (якісна реакція на папаверину гідрохлорид)	Утворювалось жовте забарвлення, яке переходило в оранжеве
Анальдим, супозиторії	1 краплю розчину наносили на фільтрувальний папір і поруч 1 краплю сульфатної кислоти (якісна реакція на димедрол)	Спостерігали утворення жовтого забарвлення

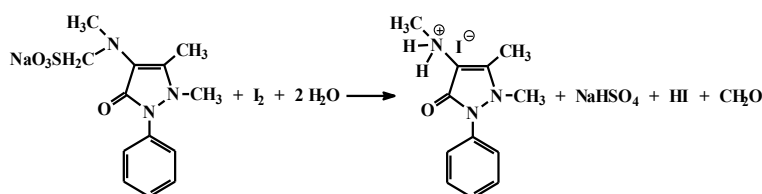


Рис. 2. Хімізм методу йодометрії на прикладі анальгін

Розрахунок вмісту діючих інгредієнтів у досліджуваних зразках здійснювали використовуючи формулу [1]:

$$X = \frac{V_T \times K \times T \times B}{H}, \text{ де}$$

V_T - об'єм титранту, витраченого на титрування ЛФ; мл

K - коефіцієнт поправки;

T - титр титрованого розчину, г/мл;

B - загальний об'єм (маса) лікарської форми, мл (г);

H - об'єм (маса) лікарської форми, взятий для аналізу, мл (г).

Результати кількісного визначення вмісту анальгін у досліджуваних лікарських формах наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Результати кількісного аналізу анальгін у різних лікарських формах

Лікарський засіб	$X_{\text{сер}}, \%$	Кількісний вміст, $\%, x \pm \Delta x$
Анальгін-Дарниця, розчин для ін'єкцій. Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця»	0,5002	0,5002±0,005
Анальгін, розчин для ін'єкцій. Виробник: ТОВ Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу»	0,5001	0,5001±0,005
Анальгін-Дарниця, таблетки. Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця»	0,4998	0,4998±0,005
Анальгін, таблетки. Виробник: АТ «Лубнифарм»	0,4996	0,4996±0,005
Андипал - В, таблетки. Виробник: ПАТ «Монфарм»	0,2501	0,2501±0,004
Анальдим, супозиторії. Виробник: ПАТ «Монфарм»	0,1003	0,1003± 0,004

Нами проведено статистичний аналіз отриманих даних для оцінки відтворюваності, збіжності та чутливості проведеного методу. Отримані результати свідчать про правдивість проведених досліджень.

Висновки. У роботі розроблено алгоритм фармацевтичного аналізу лікарських форм, який забезпечує системні підходи до їх досліджень, дозволяючи одержувати достовірні результати як для ідентифікації, так і для кількісного визначення похідних піразолу.

Проведено експрес-аналіз лікарських форм заводського виготовлення, що містять анальгін, зокрема розчину для ін'єкцій, таблеток і супозиторіїв.

Виконано статистичну обробку отриманих даних для оцінки відтворюваності, збіжності та чутливості методів аналізу. Результати досліджень підтверджують, що вміст діючих речовин в опрацьованих зразках відповідає заявленій кількості з урахуванням похибки методу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References.

1. Bezuhlyy PO, Neorhiyants VA, Hrytsenko IS, et al. Farmatsevtichnyy analiz: navch. posib. dlya stud. vyshch. navch. zakl. KH.: NFaU: Zoloti storinky. 2013. 552 p.
2. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy. Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayinsky naukovyy tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2018; 2(2):336.
3. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy. Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayinsky naukovyy tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2018; 2(3):416.
4. Habekost A. The Analgesic Metamizole (Dipyrone) and Its Related Products Antipyrine, 4-Aminoantipyrine and 4-Methylaminoantipyrine. Part 1: Mass Spectrometric and Electrochemical Detection. World Journal of Chemical Education. 2018; 6(3):134-144.
5. Salmerón-García A, Navas N, Martín A, Román E, Cabeza J, Capitán-Vallvey L.F. Determination of Tramadol, Metamizole, Ropivacaine, and Bupivacaine in Analgesic Mixture Samples by HPLC with DAD Detection. Journal of Chromatographic Science. 2009 March; 47(3):231-237.
6. Gavat CC, Vasilescu LV, Marculescu AD. Visible Spectrophotometric Analysis Method of Sodium Metamizole in Tablets. Article in Revista de Chimie. 2019 February; 70(2):475-482.
7. Gavat CC, Vasilescu LV, Earar K, Marculescu AD. Quantitative Analysis Method of Sodium Metamizole

- in Tablets by Visible (VIS) Spectrophotometry: Spectrophotometric Analysis Method in Visible Range (VIS). *Science Open Preprints*. 2024; 1:367-371.
8. Nesteroyidni protizapalni preparaty. *Farmatsevychna entsyklopediya*. <https://www.pharmensyslopedia.com.ua/artisle/1232/nesteroidni-protizapalni-preparati#list>.
 9. Bentya AV, Vaskevych RI, Staninets VI, Vovk MV. Pirazolo [3,4-d]pirymidyny ta politsyklichni systemy na yikh osnovi. *Zhurnal orhanichnoyi ta farmatsevychnoyi khimiyi*. 2013; 11(1(41)):4-25.
 10. Jasiiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2014; 17(1):207-211.
 11. Tarnavskyy HH, Dubinina SM, Holovach SM, Yarmolyuk. Vzymozvyvazok protypukhlynnoyi aktyvnosti zi strukturoyu pokhidnykh Z-khloro-4- (3-hidroksianilino)- 2,5-dyhydro- 1N-2,5-pirolidionu. *Biopolimery i klityna*. 2003; 19(6):548-552.
 12. Derzhavnyy reyestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.
 13. Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J, Petkova V, Benbasat N, Danchev N. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known "Forgotten" Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile, Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2012; 26(6):3329-333.

UDC 615.07+547.77+615.2

PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF PYRAZOLE DERIVATIVES IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

U.B. Sikoryn, N.I. Rushchak, A.O. Stetskiy

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis, and
Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0000-0001-5492-2025,
e-mail: sykorin@ukr.net;
ORCID ID: 0000-0003-1050-2613,
Scopus ID: 58918332600,
e-mail: rushchaknadiy@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-5166-5633,
Scopus ID: 6506514434,
e-mail: andrijstetskiy69@gmail.com.*

Abstract. Pharmaceutical analysis is a key stage in the quality control of medicinal products, ensuring their effectiveness, safety, and compliance with regulatory requirements. Pyrazole derivatives are components of many pharmaceutical formulations, necessitating the development and improvement of methods for their control. Research into pyrazole derivatives in pharmaceutical chemistry continues, as the search for new, more effective medicinal products is ongoing.

The purpose of the study is to improve and evaluate the methods of rapid analysis of medicinal substances, pyrazole derivatives, in pharmaceutical formulations. The

research aims to explore the analytical characteristics of different methods, their accuracy, selectivity, reproducibility, and compliance with regulatory requirements.

Pyrazole derivatives included in various pharmaceutical formulations were chosen for the study. Specifically, the tablets Analgin-Darnitsa 500 mg, manufacturer: PJSC "Pharmaceutical Firm Darnitsa," JSC "Lubnypharm"; tablets Andipal B, manufacturer: PJSC "Monfarm"; rectal suppositories Analdim, manufacturer: PJSC "Monfarm"; Analgin-Darnitsa injection solution 500 mg/ml, manufacturers: PJSC "Pharmaceutical Firm Darnitsa," LLC "Kharkiv Pharmaceutical Enterprise 'Health of the People'."

A comprehensive approach was applied for the research, including: analysis of scientific literature regarding the current research on medicinal products based on pyrazole derivatives; chemical and physicochemical methods for conducting pharmaceutical analysis of substances in pharmaceutical forms; statistical methods for processing the obtained experimental data.

To effectively conduct pharmaceutical analysis of pharmaceutical formulations, it is necessary to carefully plan the experiment. In this regard, an algorithm for conducting such research was created.

Among the medicinal substances, pyrazole derivatives, a special place is occupied by Metamizolum natriicum (1-phenyl-2,3-dimethyl-4-methylsulfonyl-5-pyrazolone), which is found in various pharmaceutical forms on the Ukrainian market, including tablets, capsules, injection solutions, suppositories, syrups, and suspensions.

The use of pyrazole derivatives in pharmaceutical forms allows for the treatment of various conditions, but the risk of side effects must be taken into account. This aspect underscores the importance of careful quality control of these medications.

Quantitative determination of Analgin in pharmaceutical forms was carried out using the iodometric method. Statistical analysis of the data was conducted to assess the reproducibility, convergence, and sensitivity of the method. The obtained results indicate the reliability of the conducted research.

The study developed an algorithm for pharmaceutical analysis of pharmaceutical forms that ensures a systematic approach to their research. An express analysis of pharmaceutical forms of factory-made medicines containing Analgin was carried out, including injection solutions, tablets, and suppositories. Statistical processing of the obtained data was performed to assess the reproducibility, convergence, and sensitivity of the analytical methods. The results of the research confirm that the content of active substances in the investigated samples corresponds to the declared amount, taking into account the error of the method.

Keywords: pharmaceutical analysis, pyrazole derivatives, Analgin, quality control, pharmaceutical formulations, express analysis, anti-inflammatory drugs, quantitative determination, statistical processing.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 08.04.2025 р.
Стаття прийнята до друку 01.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.66

УДК 615.355+616-036.21+616.379-008.64

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L – АРГІНІНУ (АРГІНІНУ ГІДРОХЛОРИДУ) ТА КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА COVID-19 ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

З.Р. Тилишак, О.Я. Пришляк

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-7891-2849, Scopus ID: 57218436334, e-mail: ztylishak@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-3256-5108, Scopus ID: 57218352394, e-mail: opryshlyak@ifnmu.edu.ua

Резюме. Перебіг COVID-19 у хворих на цукровий діабет (ЦД) є тяжчим, супроводжується численними ускладненнями і погіршує результати лікування. Метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім цукровим діабетом 2 типу за допомогою включення у схему лікування препаратів L-аргініну та кверцетину. Обстежено 60 хворих. Усім пацієнтам проведено загальноклінічні лабораторні дослідження, визначено біохімічні показники, коагулограми, феритину, СРБ, прокальцитоніну, Д-димеру, кількісне визначення рівня ендотеліну-1, капіляроскопію нігтьового валика. Хворі основної групи (30 осіб) на фоні базової терапії отримували внутрішньовенно аргініну гідрохлорид та кверцетин протягом 10 днів. Пацієнти II контрольної групи (30 осіб) отримували препарати базової терапії. Встановлено, що пацієнти основної групи були на стаціонарному лікуванні на 4 дні менше, ніж пацієнти контрольної групи. У них констатували позитивну динаміку зменшення проявів дихальної недостатності. Рівень гострофазових показників та рівень Д-димеру достовірно знижувався. Достовірно зменшилися прояви мікросудинних порушень у мікроциркуляторному руслі (перикапілярний набряк, відкладення гемосидерину, мікротромбози) та достовірно покращилися показники капілярного кровотоку (збільшення довжини капілярів, зменшення міжкапілярної відстані та збільшення щільності капілярної мережі, збільшення діаметру артеріального відділу капіляра).

Використання препаратів кверцетину та L-аргініну у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу скорочує термін перебування хворих у стаціонарі на 4 дні, достовірно зменшує прояви дихальної недостатності, знижує рівень гострофазових показників, зменшує ендотеліальну дисфункцію, мікросудинні порушення, покращує капілярний кровотік.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, цукровий діабет, інфекція, L-аргінін, кверцетин, капіляроскопія, ендотеліальна дисфункція, Д-димер, інтерлейкін-6, прокальцитонін, ендотелін-1, дихальна недостатність.

Вступ. Проблема коронавірусної хвороби (COVID-19) стала одним із найсерйозніших глобальних викликів XXI століття. Пандемія, викликана вірусом SARS-CoV-2, мала далекосяжні наслідки для охорони здоров'я, економіки, суспільного життя та міжнародних відносин [1]. Предикторами тяжкого перебігу даної хвороби вважають вік від 65 років та наявність тяжкої супутньої патології – цукрового діабету (ЦД), ожиріння, тяжкої хронічної патології серцево-судинної та дихальної систем, ниркової недостатності, імуносупресивних станів, вагітності [2-6].

Наявність ЦД у пацієнтів обтяжує перебіг і вдвічі збільшує ризик розвитку фатальних ускладнень COVID-19 [7]. Тяжкий ступінь захворювання може бути пов'язаний із хронічним запаленням та порушеннями імунної системи, наявними у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Гіперглікемічний стан є важливим прогностичним фактором у хворих на цукровий діабет, які зазнали зараження на SARS-CoV-2. Підвищені рівні прозапальних цитокінів та цитокінова буря, що спостерігалися в тяжких випадках COVID-19, а також метаболічне запалення, особливо при ЦД 2-го типу, можуть призводити до уражень легень у пацієнтів. Високий рівень глюкози у крові сам по собі може викликати запальну реакцію та поліорганну недостатність, що призводить до тяжкого перебігу хвороби [8, 9]. Ендотеліальна дисфункція є ключовим патофізіологічним

механізмом розвитку коронавірусної хвороби і відіграє важливу роль у прискоренні атерогенезу при ЦД, що сприяє виникненню численних ускладнень [10, 11].

Кверцетин є фенольною флавоноїдною сполукою, що покращує антиоксидантний потенціал і запобігає окислювальному пошкодженню, є важливою проблемою, пов'язаною з діабетом. Є низка досліджень, які демонструють позитивний вплив кверцетину у хворих на COVID-19. Він здатен підтримувати адаптивну та вроджену імунну систему, що є важливим для боротьби з вірусною інфекцією. Крім того, кверцетин має виражену протизапальну дію, що реалізується через блокування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу медіаторів запального процесу [12, 13]. Також описують захисний вплив кверцетину на ендотеліальну функцію судин, що відіграє важливу роль при COVID-19 [14].

Аргінін (L-аргінін) – це амінокислота, що бере участь у біосинтезі білків, імунній відповіді організму, має здатність покращувати ендотеліальну функцію через стимуляцію вироблення оксиду азоту, діє як основний вазодилататор зі сприятливим впливом на серцево-судинну систему. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах. NO діє як антитромботичний і цитопротекторний засіб, який перешкоджає

адгезії тромбоцитів, росту гладком'язових клітин і експресії молекул адгезії [15]. NO вважається захисним у стані гіперкоагуляції при COVID-19, демонструє потенційні переваги при використанні для пацієнтів із COVID-19 та ЦД 2 типу [16]. У низці досліджень виявлено, що L – аргінін є потужним прискорювачем відновлення функції ендокринної системи, що індукує секрецію інсуліну та має здатність знижувати рівень глюкози в плазмі [17, 18].

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) за допомогою включення у схему лікування препаратів L-аргініну та кверцетину на основі вивчення клінічних та патогенетичних особливостей перебігу поєднаної патології із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Об'єкт і методи дослідження. Нами було обстежено 60 хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Дослідження проводилось на базі КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня Івано-Франківської обласної ради» в 2021-2022 рр. (з 28.06.2024 р. КНП «Центр інфекційних захворювань Івано-Франківської обласної ради»).

Усім пацієнтам при поступленні та повторно через 10 днів було проведено загальноклінічні лабораторні дослідження, визначено біохімічні показники, коагулограми, феритину, СРБ, прокальцитоніну, Д-димеру. Також проводили кількісне визначення рівня ендотеліну-1 у сироватці крові методом ІФА. З інструментальних методів використовували УЗД легень, RTG ОГК, вимірювали сатурацію крові. Капіляроскопію нігтьового валика проводили на 2-ий - 3-ій день з моменту надходження хворого до стаціонару та повторно через 10 днів.

При проведенні капіляроскопії нігтьового валика використовували цифровий капіляроскоп Capillaroscope 200 Pgt (MEDLA4N Pro), Dino-lite з програмним забезпеченням Dino Direct-release_V1.10(1). Це дослідження проводилося в положенні пацієнта сидячи при температурі навколишнього середовища 18-21°C з використанням імерсійної олії. Досліджували капіляри нігтьового валика безіменних пальців (показник заломлення $nd = 1,515 \pm 0,002$). Морфометрію капілярної мережі виконували в програмі Dino Direct-release_V1/10 (1), отримані результати виражали в мкм. Вивчали кількісні морфологічні показники капіляроскопії: діаметр венозного відділу капіляра ($d_{вен.}$), діаметр артеріального відділу капіляра ($d_{арт.}$), діаметр перехідного відділу капіляра ($d_{пер.}$), відношення діаметра перехідного відділу капіляра до венозного ($d_{пер.} / d_{вен.}$), довжину видимої частини капіляра ($l_{кап.}$). Досліджували якісні морфологічні параметри капіляроскопії: гігантські капіляри (однорідно розширені капіляри діаметром ≥ 50 мкм), розширені капіляри (збільшення діаметра капілярів між 20 і 50 мкм), капілярні розгалуження (розгалужені або кушисті капіляри, як пряма ознака неоангіогенезу), міжкапілярну відстань, що перевищує 500 мкм у дистальному капілярному ряду, оцінювали як аваскулярну ділянку, мікрогеморагії (темні маси через відкладення гемосидерину), щільність капілярів на лінійний міліметр (нормальна щільність ≥ 7 капілярів) [19-21].

Усі обстеження проводились за згодою пацієнтів згідно з Гельсінською декларацією 1975 року (та її перегляду 1983 р.). Проведення дослідження було схвалено комісією ІФНМУ з питань біоетики (Експертне рішення №121/21 від 13.05.2021 р.).

Пацієнти були випадково розподілені на дві групи. Хворі I основної групи (30 осіб) на фоні базової терапії отримували внутрішньовенно краплинно аргініну гідрохлорид (L-arginini hydrochloridum) по 100 мл 1 раз на добу та внутрішньовенно краплинно кверцетин по 0,5 г 1 раз на добу протягом 10 днів.

Пацієнтам II контрольної групи (30 осіб, зіставлених за віком, статтю і супутніми захворюваннями з хворими I групи) призначали препарати базової терапії: противірусні засоби (ремдесивір), інфузійні (дезінтоксикаційні) середники, нестероїдні протизапальні препарати, антикоагулянти, антибактеріальні засоби при відповідних показах, кисневу терапію.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність підтвердження коронавірусної хвороби (COVID-19) (PHK SARS-COV-2 в мазку з носо- і ротоглотки) та супутній цукровий діабет 2-го типу, середньотяжкий і тяжкий перебіг захворювання, вік – старші 60 років; наявність підписаної інформованої згоди.

Наявність у пацієнтів інших тяжких хронічних захворювань, як-от: ХОЗЛ, бронхіальна астма, онкологічні захворювання, лімфопроліферативні та онкогематологічні захворювання, ВІЛ-інфекція, імунодефіцитні стани вроджені, набуті, медикаментозно індуковані та тяжка хронічна серцева недостатність стали критеріями виключення з дослідження.

Статистичний аналіз даних проводився із використанням пакета статистичних функцій програми Microsoft Excel для Microsoft 365 MSO (збірка 2311 версії 16.0.17029.20068) (32-розрядна версія). Ідентифікатор ліцензії: EWW_58cc64b2-cc32-48b6-bd4b-cce379e20247_574357c00167ce3139.

Отримані під час дослідження результати представлені у вигляді абсолютних чисел чи пропорцій (для аналізу категорійних даних) та середніх величин і їх похибок (для аналізу кількісних даних). Розрахунок величин проводився за стандартними формулами. Для аналізу різниці між порівнюваними результатами різних груп або результатів до та після лікування використовували параметричний критерій Стьюдента та непараметричний критерій Пірсона (розрахунок та аналіз результатів проводили за стандартними методиками; результати вважалися достовірними при значенні p менше 0,05).

Результати дослідження та їх обговорення. Порівнювані групи не відрізнялися між собою ні за статтю (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 0,6345$, $p = 0,4257$, $p > 0,05$), ні за віком (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 5,3235$, $p = 0,2557$, $p > 0,05$). В основній групі було 17 осіб чоловічої статі, що становило 56,7 % та 13 осіб жіночої статі (43,3 %). Серед пацієнтів контрольної групи було 20 осіб чоловічої статі (66,7 %) і 10 осіб жіночої статі (33,3 %). Вік хворих коливався від 60 до 80 років, у середньому $66,7 \pm 1,0$ рр. в основній групі (60-64 роки – 12 осіб, 65-69 років – 11 осіб, 70-74 роки – 4 особи, 75-79 років – 2 особи, 80-84 роки – 1 особа) і $65,8 \pm 1,0$ рр. у

контрольній групі пацієнтів (60-64 роки – 19 осіб, 65-69 років – 4 особи, 70-74 роки – 3 особи, 75-79 років – 2 особи, 80-84 роки – 2 особи.

Пацієнти поступали на лікування у стаціонар на $6,40 \pm 0,35$ день захворювання. Усі хворі (100 %) мали супутній цукровий діабет 2-го типу. Розподіл хворих за тяжкістю коронавірусної хвороби (COVID-19) не відрізнявся в основній та контрольній групах (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 0,8$, $p = 0,3711$, $p > 0,05$). Так, захворювання середньої тяжкості було діагностовано в 9 осіб (30 %) основної групи та у 6 пацієнтів (20 %) контрольної групи; тяжкого ступеню – у 21 хворого (70 %) основної групи та у 24 пацієнтів (80 %) контрольної групи.

Симптоми захворювання оцінювали на 1-2-ий день після поступлення хворих у стаціонар та повторно через 10 днів. Проводили вимірювання температури тіла, оцінювали наявність або відсутність загальної слабкості, кашлю, визначали рівень сатурації, частоту дихання, тривалість перебування у стаціонарі.

Під час лікування в обох групах дослідження спостерігали позитивну динаміку всіх клінічних симптомів захворювання. Зокрема у пацієнтів основної групи, які в комплексі із базовою терапією отримували

препарати аргініну гідрохлорид та кверцетин, відмічали нормалізацію температури тіла у 96,7 % осіб; у хворих контрольної групи зниження температури до нормальних показників спостерігали в 76,7 %, а ще у 23,3 % пацієнтів утримувалася підвищена температура тіла, різниця між групами достовірна (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 5,1923$, $p = 0,0227$, $p < 0,05$). На загальну слабкість в основній групі після проведеного лікування скаржилися 10% пацієнтів, тоді як в контрольній групі – 53,3 % (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 13,0167$, $p = 0,001$, $p < 0,001$). При поступленні у стаціонар кашель відмічали у хворих обох груп (в основній групі – 83,3 % пацієнтів, у контрольній групі – 80 %, непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 0,1113$, $p = 0,7386$, $p > 0,05$). Після отриманого лікування кашель продовжувався ще у 23,3% хворих основної групи та у 50% контрольної групи (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 4,5933$, $p = 0,0321$, $p < 0,05$).

При оцінці тривалості перебування хворих на стаціонарному лікуванні встановлено, що пацієнти основної групи перебували на стаціонарному лікуванні $12,27 \pm 0,75$ ліжкоднів, пацієнти контрольної групи – $16,13 \pm 0,79$ ліжкоднів (параметричний критерій Стьюдента $t = 3,54$, $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка клінічних симптомів коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину

Симптоми	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Підвищення температури	29 (96,7 %)	1 (3,3 %)	28 (93,3 %)	7 (23,3 %)
Загальна слабкість	28 (93,3 %)	3 (10 %)	27 (90 %)	16 (53,3 %)
Кашель	25 (83,3 %)	7 (23,3 %)	24 (80 %)	15 (50 %)
Тривалість перебування в стаціонарі, ліжкодні	12,27±0,75		16,13±0,79	

Аналізуючи розвиток дихальної недостатності на момент госпіталізації пацієнтів основної групи у стаціонар, було встановлено SpO_2 85 % - 89 %, ДН II ст. у 10 хворих (33,3 %); SpO_2 90 %-94 %, ДН I ст. у 10 пацієнтів (33,33 %); $SpO_2 \geq 95$ %, ДН 0 ст. у 10 осіб (33,33 %). Серед хворих контрольної групи при поступленні на лікування ДН II ст. спостерігалася у 8 пацієнтів (26,67 %), ДН I ст. – у 10 пацієнтів (33,33 %), 12 осіб (40,0 %) – без ознак ДН. Отже, розподіл хворих за ступенем розвитку дихальної недостатності на момент госпіталізації не відрізнявся в основній та контрольній групах (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 0,404$, $p = 0,8171$, $p > 0,05$).

В основній групі пацієнтів пневмонію діагностували у 23 (76,7 %) осіб, гострий бронхіт – у 3 хворих (13,33 %). У контрольній групі пневмонія була у 22 пацієнтів (73,33 %), гострий бронхіт – у 2 хворих (6,67 %), що також не становило статистично достовірної відмінності з основною групою дослідження (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 0,6222$, $p = 0,7326$, $p > 0,05$).

Серед хворих основної групи 10 пацієнтів (33,3 %) потребували подачу збагаченого киснем повітря 4-8 л/хв через кисневий концентратор, 8 осіб (26,67 %) отримували зволожений високопотіковий кисень, 1 пацієнт (2,33%) – потребував неінвазивної

вентиляції легень у режимі СРАР. У контрольній групі 11 пацієнтів (36,67 %) потребували подачу збагаченого киснем повітря 4-8 л/хв через кисневий концентратор, 6 осіб (20 %) отримували зволожений високопотіковий кисень, 1 хворий (3,33 %) потребував неінвазивної вентиляції легень у режимі СРАР. Розподіл хворих за потребою в кисневій підтримці також не відрізнявся в основній і контрольній групах на момент госпіталізації (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 0,3768$, $p = 0,9449$, $p > 0,05$).

Після проведеного лікування в пацієнтів основної групи відзначали позитивну динаміку в лікуванні, зменшення проявів дихальної недостатності. У хворих із ДН I ст. сатурація до лікування достовірно підвищилася з $90,80 \pm 0,29$ % до $97,6 \pm 0,64$ % після лікування. Такі пацієнти вже не потребували донації кисню (параметричний критерій Стьюдента $t = 9,68$, $p < 0,001$). У хворих, які поступили із ДН II ступеня, показники насичення крові киснем також покращилися і встановлені зміни були достовірними – $86,60 \pm 0,40$ % до лікування і $97,20 \pm 0,33$ % після лікування ($p < 0,001$) (табл. 2). У цій групі після лікування з включенням аргініну гідрохлориду та кверцетину ДН II ст. спостерігалася ще у 2 пацієнтів (6,67 %), ДН I ст. – у 4 хворих (13,33 %). Такі пацієнти продовжували отримувати

лікувальну підтримку за допомогою кисневого концентратора.

У хворих контрольної групи із ДН I ст. на фоні отриманого базового лікування також покращилися показники сатурації, зміни були достовірні – $92,0 \pm 0,42$ % і $93,10 \pm 0,28$ % відповідно (параметричний критерій Стьюдента $t=2,18$, $p<0,05$), проте ще 4 пацієнти (13,33 %) потребували подачі збагаченого киснем повітря через кисневий концентратор. У пацієнтів із

ДН II ступеня показники насичення крові киснем становили $87,9 \pm 0,39$ % і $88,80 \pm 0,39$ % відповідно (параметричний критерій Стьюдента $t=1,45$, $p>0,05$) (табл.2). У цій групі ДН II ст. спостерігалася ще у 5 хворих (16,67 %), вони продовжували отримувати донацію високопоточкового кисню; ДН I ст. – у 3 пацієнтів (10,0 %), такі хворі продовжували отримувати кисневу підтримку за допомогою концентратора.

Таблиця 2

Динаміка показників дихальної недостатності у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину, $M \pm m$

	Критерії	SpO ₂ , %	
		До	Після
Основна група, n=30	ДН 0 ст. n=10	До	$95,8 \pm 0,34$
		Після	$98,4 \pm 0,31^{* \#}$
	ДН I ст. n=10	До	$90,80 \pm 0,29$
		Після	$97,6 \pm 0,64^{* \#}$
	ДН II ст. n=10	До	$86,60 \pm 0,40$
		Після	$97,20 \pm 0,33^{* \#}$
Контрольна група, n=30	ДН 0 ст. n=12	До	$95,5 \pm 0,37$
		Після	$96,0 \pm 0,26$
	ДН I ст. n=10	До	$92,0 \pm 0,42$
		Після	$93,10 \pm 0,28^{*}$
	ДН II ст. n=8	До	$87,9 \pm 0,39$
		Після	$88,80 \pm 0,39$

Примітки: * - достовірна різниця між показниками до та після лікування ($p<0,05$);

- достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ($p<0,05$).

У результаті проведеного первинного обстеження хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу при поступленні у стаціонар було встановлено достовірне підвищення рівня гострофазових показників запальної відповіді (інтерлейкіну-6, СРБ, прокальцитоніну та феритину сироватки крові) у порівнянні із показниками норми ($p<0,001$) (табл. 3). Після проведеного лікування відмітили позитивний вплив аргініну гідрохлориду та кверцетину на рівень гострофазових показників, зокрема рівень

інтерлейкіну-6, СРБ, прокальцитоніну, феритину сироватки крові у пацієнтів основної групи достовірно зменшувався, $p<0,05$. У той же час, у пацієнтів контрольної групи після проведеного лікування відмічали достовірне зниження рівня прокальцитоніну ($p<0,05$), інші гострозапальні показники залишалися підвищеними. Порівнюючи рівні гострофазових показників у пацієнтів обох груп після лікування, прослідковується їх достовірне зниження у пацієнтів I групи, $p<0,05$.

Таблиця 3

Результати гострофазових показників запальної відповіді у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) зі супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину, $M \pm m$

Показники	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Інтерлейкін-6, пг/мл	$53,84 \pm 4,39$	$11,60 \pm 3,68^{*}$	$54,02 \pm 6,18$	$40,97 \pm 4,79^{\#}$
СРБ, мг/л	$37,35 \pm 2,73$	$8,77 \pm 1,94^{*}$	$34,10 \pm 3,72$	$19,91 \pm 2,42^{\#}$
Прокальцитонін, нг/мл	$0,78 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,01^{*}$	$0,76 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,02^{* \#}$
Феритин, мкг/л	$594,80 \pm 22,66$	$320,57 \pm 21,63^{*}$	$612,50 \pm 30,39$	$548 \pm 28,08^{\#}$

Примітки: * - достовірна різниця між показниками пацієнтів до та після лікування ($p<0,05$);

- достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ($p<0,05$).

Аналізуючи показники глюкози сироватки крові встановили, що в основній групі пацієнтів до призначення лікування їх рівень становив $16,16 \pm 0,66$ ммоль/л, а в контрольній групі – $16,10 \pm 0,60$ ммоль/л, що перевищувало показники норми. Після проведеного лікування рівень глюкози достовірно знизився у хворих першої та другої групи до $5,53 \pm 0,13$ та $6,78 \pm 0,17$ ммоль/л відповідно ($p<0,001$).

У результаті проведеного дослідження при поступленні в стаціонар у хворих на COVID-19 із

супутнім ЦД 2-го типу було встановлено достовірне підвищення рівня Д-димеру ($p<0,001$) сироватки крові у порівнянні із аналогічними значеннями норми (табл. 4). Застосування L-аргініну та кверцетину забезпечувало зниження рівня Д-димеру порівняно з контрольною групою, що становило $1643,37 \pm 221,98$ проти $2521,87 \pm 297,95$ нг FEU/мл ($p<0,05$).

При первинному визначенні рівня ендотеліну-1 сироватки крові було встановлено, що у групі хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу він суттєво

перевищував показники норми ($p < 0,01$) (табл. 4). У результаті 10-денного лікування відмітили позитивний вплив терапії на рівень ендотеліну-1, зокрема показники ендотеліну-1 сироватки крові у пацієнтів

основної групи знизилися до $10,53 \pm 1,90$ нг/мл, та до $46,23 \pm 3,25$ нг/мл у пацієнтів контрольної групи, однак вони ще перевищували значення норми.

Таблиця 4

Динаміка показників ендотеліної дисфункції у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину, $M \pm m$

Показники	Група порівняння (n=20)	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Д-димер, нг FEU/мл	270,35 ± 35,66	1447,40 ± 203,33,75	1643,37 ± 221,98	1259,87 ± 170,7	2521,87 ± 297,95*#
Ендотелін, нг/мл	1,17 ± 0,06	68,25 ± 2,95	10,53 ± 1,90*	65,71 ± 1,13	46,23 ± 3,25*

Примітки: * - достовірна різниця між показниками пацієнтів до та після лікування ($p < 0,05$);

- достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

Первинну капіляроскопію нігтьового валика у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу проводили на 2-ий-3-ій день із моменту поступлення пацієнтів до стаціонару. Спостерігали достовірні зміни окремих якісних морфологічних параметрів капіляроскопії (табл. 5).

Під час вивчення морфології капілярів у пацієнтів основної групи було встановлено високу частоту розгалуження капілярів у 12 хворих (40,0 %), куцистих капілярів – у 12 осіб (40,0 %) та звивистості капілярів – у 20 пацієнтів (66,6 %). Розширені капіляри були виявлені в 7 хворих (23,3 %), аваскулярні ділянки – у 17 осіб (56,7 %). Також при капіляроскопії спостерігали перикапілярний набряк у 29 хворих (96,67 %), мікротромбози в 12 пацієнтів (40,0 %) та мікрокрововиливи – у 18 осіб (60,0 %).

У процесі дослідження якісних морфологічних параметрів капіляроскопії у пацієнтів контрольної групи при поступленні у стаціонар було встановлено високу частоту розгалуження капілярів у 10 хворих (33,3 %), куцистих капілярів – у 10 осіб (33,3 %) та звивистості капілярів – у 18 пацієнтів (60,0 %). Розширені капіляри були виявлені у 8 хворих (26,6 %),

аваскулярні ділянки – у 15 пацієнтів (50,0 %). Спостерігали також перикапілярний набряк у 30 осіб (100,0 %), мікротромбози – у 7 хворих (23,3 %) та мікрокрововиливи – у 15 пацієнтів (50,0 %).

Під час повторного обстеження після проведеного лікування із застосуванням L-аргініну та кверцетину у хворих основної групи достовірно зменшилися показники перикапілярного набряку у 14 осіб (46,75 %) (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 15,5556$, $p = 0,0001$), аваскулярні ділянки – у 7 пацієнтів (23,35 %, непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 4,5933$, $p = 0,0321$, $p < 0,05$) та зменшилися прояви таких мікросудинних ускладнень як відкладення гемосидерину – у 8 пацієнтів (26,66 %) (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 9,6429$, $p = 0,0019$, $p < 0,05$), мікротромбози – у 1 пацієнта (3,3 %) (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 4,0431$, $p = 0,0444$, $p < 0,05$), мікрокрововиливи – у 2 пацієнтів (6,7%) (непараметричний критерій Пірсона $\chi^2 = 5,4545$, $p = 0,0195$, $p < 0,05$) (табл. 5). У контрольній групі хворих не було виявлено достовірно значимого ($p > 0,05$) зниження якісних показників капіляроскопії після проведеного базового лікування.

Таблиця 5

Якісні морфологічні параметри капіляроскопії у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням L-аргініну та кверцетину

Показники	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Розширені капіляри, n (%)	7 (23,3)	4 (13,3)	8 (26,6)	7 (23,3)
Гігантські капіляри, n (%)	6 (20,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	3 (10,0)
Звивисті капіляри, n (%)	20 (66,6)	16 (53,3)	18 (60,0)	16 (53,3)
Аваскулярні ділянки, n (%)	17 (56,7)	7 (23,3) *	15 (50,0)	15 (50,0)
Перикапілярний набряк, n (%)	29 (96,67)	14 (46,7)*	30 (100)	28 (93,33) #
Капілярне розгалуження, n (%)	12 (40,0)	9 (30)	10 (33,3)	10 (33,3)
Куцисти капіляри, n (%)	12 (40,0)	12 (40,0)	10 (33,3)	10 (33,3)
Відкладення гемосидерину, n (%)	24(80,0)	8 (26,6)*	23 (76,7)	20 (66,7) #
Мікротромбози, n (%)	12 (40,0)	1 (3,3) *	7 (23,3)	6 (20) #
Мікрокрововиливи, n (%)	18 (60,0)	2 (6,7) *	15 (50,0)	9 (30) #

Примітки: * - достовірна різниця між показниками пацієнтів до та після лікування ($p < 0,05$);

- достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

У процесі вивчення кількісних морфологічних параметрів капілярів хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу при первинному обстеженні було виявлено, що у хворих основної групи мало місце достовірне зменшення довжини капілярів, достовірне збільшення діаметра артеріального та збільшення діаметра венозного капілярного сегмента, встановлено достовірне зростання діаметра перехідних відділів капілярів, достовірно зменшувалась щільність капілярної мережі та збільшувалася міжкапілярна відстань (табл. 6).

Під час повторного обстеження після проведеного лікування із застосуванням L-аргініну та кверцетину у хворих основної групи достовірно збільшилася довжина капілярів, достовірно збільшилися показники

діаметра артеріального та зменшилися показники діаметра венозного та перехідного відділів капіляра, достовірно збільшилася щільність капілярної мережі та, відповідно, зменшилася міжкапілярна відстань. У контрольній групі пацієнтів після проведеного базового лікування також було відмічено достовірне збільшення довжини капілярів, достовірно зменшилася міжкапілярна відстань. Порівнюючи кількісні показники основної і контрольної груп після лікування, відмічаємо достовірні зміни довжини капілярів, міжкапілярної відстані, щільності капілярної мережі, діаметра артеріального, венозного і перехідного відділів капіляра у пацієнтів основної групи.

Таблиця 6

Кількісні морфологічні параметри капіляроскопії у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням L-аргініну та кверцетину, $M \pm m$

Показники	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Довжина капілярів (l кап.), мкм	300,04±2,21	316,50±3,3*	289,84±3,43	300,51±1,19*#
Міжкапілярна відстань, (мкм)	146,35±1,64	108,57±2,82*	149,12±1,89	130,14± 1,93*#
Щільність капілярної мережі, n /мм	5,25±0,13	6,87±0,09*	5,79±0,18	5,91±0,18#
Діаметр артеріально-го відділу капіляра (d арт.), мкм	8,85±0,15	11,22±0,11*	8,68±0,20	9,0±0,21#
Діаметр венозного відділу (d вен.), мкм	15,0±0,19	13,54±0,26*	15,44±1,57	14,90±0,22#
Діаметр перехідного відділу капіляра (d пер.), мкм	19,01±0,26	16,10±0,19*	18,56±0,32	17,78± 0,49#
Відношення d пер./d вен.	1,27	1,19	1,20	1,19

Примітки: * - достовірна різниця між показниками пацієнтів до та після лікування ($p < 0,05$);

- достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

У проведеному дослідженні вивчали клінічні та патогенетичні особливості перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих із супутнім ЦД 2-го типу та ефективність застосування кверцетину й аргініну у складі поєднаної терапії.

Було встановлено, що у хворих основної групи після проведеної базової терапії із включенням аргініну і кверцетину достовірно частіше відмічали нормалізацію температури тіла та зменшення скарг на загальну слабкість у порівнянні з пацієнтами контрольної групи; термін перебування хворих у стаціонарі був на 4 дні коротшим ($t=3,54$, $p < 0,001$). Також в основній групі відмічали позитивну динаміку зменшення проявів дихальної недостатності та підвищення сатурації у пацієнтів із ДН I та II ступеня, в той час, як у хворих контрольної групи зміни були достовірні тільки із ДН I ст. Таке достовірне покращення сатурації зумовлене мембраностабілізуючими, вазодилатуючими, ендотелійпротективними, антиоксидантними властивостями застосованої терапії. Отримані нами результати відповідають даним досліджень низки авторів щодо ефективності кверцетину у хворих із позалікарняною пневмонією [22], у пацієнтів із пневмонією, що асоційована з коронавірусною хворобою (COVID-19) [12], та щодо ефективності використання L-аргініну у хворих із коронавірусною хворобою (COVID-19) [12, 16].

Варто зазначити, що при порівнянні показників сатурації у пацієнтів основної та контрольної груп після проведеного лікування відмітили достовірні зміни у хворих основної групи – прослідковується позитивний вплив поєднаного використання кверцетину та аргініну на рівень сатурації.

Також було встановлено достовірний позитивний вплив аргініну гідрохлориду та кверцетину на рівень гострофазових показників: інтерлейкіну-6, СРБ, прокальцитоніну та феритину сироватки крові, які є маркерами прогресування захворювання та предикторами тяжкого перебігу хвороби. На позитивні зміни також вказують інші дослідники [15, 23-25].

Зауважимо, що поєднане використання L-аргініну і кверцетину мало позитивний вплив на зниження рівня D-димеру та ендотеліну порівняно з контрольною групою. На нашу думку, комбіноване використання L-аргініну і кверцетину дозволяло ефективніше попередити тромботичні ускладнення коронавірусної хвороби (COVID-19) і вплинути на ендотеліну дисфункцію, що також корелює з даними літератури [12].

Під час дослідження впливу поєднаного використання L-аргініну та кверцетину на стан капілярного русла у пацієнтів основної і контрольної груп після лікування чітко прослідковували достовірні зміни таких якісних показників як перикапілярний набряк і відкладення гемосидерину. Також варто зазначити, що був і

позитивний вплив на кількісні показники. Спостерігали достовірне збільшення довжини капілярів, достовірне збільшення показників діаметра артеріального та зменшення показників діаметра венозного та перехідного відділів капіляра, достовірне збільшення щільності капілярної мережі та, відповідно, зменшення між-капілярної відстані.

Висновки.

1. Поєднане застосування препаратів кверцетину та L-аргініну на фоні базової терапії у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу скорочує термін перебування хворих у стаціонарі на 4 дні у порівнянні з пацієнтами контрольної групи, достовірно покращує показники сатурації та сприяє зменшенню проявів ди-хальної недостатності.

2. Використання кверцетину та аргініну гідрохлориду в комплексі з базовою терапією в пацієнтів із COVID-19 та супутнім ЦД 2-го типу достовірно знижує рівень гострофазових показників (інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, СРБ, феритину сироватки крові) та має важливе клінічне значення для зменшення ендотеліальної дисфункції і профілактики тромботичних ускладнень коронавірусної хвороби.

3. Застосування препаратів кверцетину та L-аргініну на фоні базової терапії у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу достовірно зменшує прояви мікросудинних порушень у мікроциркуляторному руслі (перикапілярний набряк, відкладення гемосидерину, мікротромбози) та покращує капілярний кровотік (збільшення довжини капілярів, зменшення міжкапілярної відстані та збільшення щільності капілярної мережі, збільшення діаметра артеріального відділу капіляра).

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. People with Certain Medical Conditions and COVID-19. Risk Factors. CDC. 2024 June 24. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/risk-factors/index.html>
3. Pryshliak OY, Marynchak OV, Kondryn OY, et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. *J Med Life*. 2023; 16(5):766-772. Available from: <https://doi:10.25122/jml-2023-0044>
4. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020; 23(5):1416-1424. <https://doi:10.1080/13685538.2020.1774748>
5. Hryzhak I, Pryshliak O, Kobryn T, et al. Clinical and echocardiographic findings in patients with COVID-19 across different severity levels. *J Med Life*. 2023; 16(11):1692-1700
6. Mateiko H, Matvisiv M, Pylyuk I, et al. Clinical case severe course of coronavirus infection (COVID-19) in a child. *Med. perspekt.* [Internet]. 2023 March 30 [cited 2024 Sep. 24]; 28(1):202-7.
7. Sharma P, Behl T, Sharma N, Singh S, Grewal AS, Albarrati A, Albratty M, Meraya AM, Bungau S. COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jul; 151:113089. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113089> Epub 2022 May 8. PMID: 35569351; PMCID: PMC9080053.
8. Norouzi M, Norouzi S, Ruggiero A, et al. Type-2 Diabetes as a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Microorganisms*. 2021; 9(6):1211. Published 2021 Jun 3. <https://doi:10.3390/microorganisms9061211>
9. Tylishchak Z, Pryshliak O, Boichuk O. Clinical-laboratory peculiarities of the COVID19 course in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horizons of Innovation: Conference on Multidisciplinary Trends in Science*. 2024. P. 100-105. Available from: <https://futurity-publishing.com/horizons-ofinnovation-conference-on-multidisciplinary-trends-in-science-2024-2/>
10. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological Association between Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8):1306. Published 2021 Aug 18.
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234):1417-1418. Available from: [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
12. Zupanets IA, Golubovska OA, Tarasenko OO, et al. Effectiveness of quercetin in patients with pneumonia associated with coronavirus disease (COVID-19). *Zaporozhye medical journal*. 2021; 23(5):636-643. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231714>
13. Tylishchak Z, Pryshliak O, Boichuk O, et al. Effectiveness of the quercetin use in patients with COVID-19 with concomitant type 2 diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2024; 77(10):1962-1968. Available from: <https://doi:10.36740/WLek/191875>
14. Cheema HA, Sohail A, Fatima A, et al. Quercetin for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2023; 33(2):e2427. <https://doi:10.1002/rmv.2427>
15. Fiorentino G, Coppola A, Izzo R, et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis [published correction appears in *EClinicalMedicine*. 2022 Sep 13; 51:101636. <https://doi:10.1016/j.eclinm.2022.101636>.
16. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, et al. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2020; 8(8):277. Published 2020 Aug 6. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8080277>
17. Dubey H, Dubey A, Gulati K, Ray A. Protective effects of L-arginine on cognitive deficits and biochemical parameters in an experimental model of type-2 diabetes mellitus induced Alzheimer's disease in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2022 Feb; 73(1). DOI: 10.26402/jpp.2022.1.01. Epub 2022 May 27. Available from: <https://doi:10.26402/jpp.2022.1.01>
18. Yousefi Rad E, Nazarian B, Saboori S, et al. Effects of L-arginine supplementation on glycemic profile: Evidence from a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Integr Med*. 2020; 18(4):284-291. <https://doi:10.1016/j.joim.2020.05.001>

19. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(3):102458. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>
20. Natalello G, De Luca G, Gigante L, et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc Res.* 2021; 33:104071. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104071>
21. Tylishchak Z. Peculiarities of endothelial dysfunction and capillary blood flow in patients with covid-19 coronavirus disease and concomitant type 2 diabetes mellitus. *Bukovinian Medical Herald.* 2023 February; 27(1(105)):37-41. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.1.105.2023.7/>
22. Willian de Alencar Pereira E, Fontes VC, da Fonseca Amorim EA, et al. Antimicrobial effect of quercetin against *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Pathog.* 2023; 180:106119. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106119>
23. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, et al. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022; 126:102778. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102778>
24. Trimarco V, Izzo R, Lombardi A, et al. Beneficial effects of L-Arginine in patients hospitalized for COVID-19: New insights from a randomized clinical trial. *Pharmacol Res.* 2023; 191:106702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106702>
25. Tylishchak Z, Pryshliak O, Skrypnyk N, et al. Coronavirus disease (COVID-19) in patients with type 2 diabetes mellitus: clinical and laboratory peculiarities. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2023; 30(1):9-15. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1224>

UDC 615.355+616-036.21+616.379-008.64

EFFECTIVENESS OF THE COMBINED USE OF L-ARGININE (ARGININE HYDROCHLORIDE) AND QUERCETIN IN COVID-19 PATIENTS WITH COMMON TYPE 2 DIABETES

Z.R. Tylishchak, O.Ya. Pryshliak

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Infectious Diseases and Epidemiology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-7891-2849,
Scopus ID:57218436334,
e-mail: ztylishak@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-3256-5108,
Scopus ID: 57218352394,
e-mail: opryshlyak@ifnmu.edu.ua*

Abstract. Aim of the work is to increase the effectiveness of therapy for patients with the coronavirus disease (COVID-19) based on the study of the clinical and pathogenetic peculiarities of the course of the combined

pathology with concomitant type 2 diabetes mellitus by including L-arginine and quercetin in the treatment regimen. There were examined 60 patients with the coronavirus disease COVID-19 with concomitant T2DM. The study was conducted at the CNPE «Ivano - Frankivsk Regional Clinical Infectious Disease Hospital of the Ivano - Frankivsk Regional Council» (since June 28, 2024 – an the CNPE «the Infectious Disease Center of the Ivano - Frankivsk Regional Council»). All the patients were performed the general clinical laboratory tests, determination of biochemical indices, ferritin, CRP, procalcitonin and D-dimer upon admission into the hospital and again after 10 days. Quantitative determination of the level of endothelin-1 in blood serum was also performed using the ELISA method. Among the instrumental methods, ultrasound of the lungs, X-ray of the thoracic organs were used, and blood saturation was measured. Capillaroscopy of the nail plate was also performed (during the 2nd-3rd day after the patient was admitted to the hospital and again after 10 days). Patients in the main group (30) received basic therapy and intravenous arginine hydrochloride and quercetin for 10 days. Patients in the control group (30) received basic therapy drugs. When assessing the length of patients' stay in the inpatient treatment, it was determined that patients in the main group were treated as inpatients 4 days less compared to patients in the control group. It was found that patients in the main group after basic therapy with the inclusion of arginine and quercetin significantly more often noted normalization of body temperature and a decrease in complaints of general weakness compared to patients in the control group. After the treatment, a positive effect of arginine hydrochloride and quercetin on the level of acute phase indicators was noted. In particular, the level of interleukin-6, CRP, procalcitonin, and serum ferritin in patients of the main group significantly decreased. The use of L-arginine and quercetin provided a reduction in D-dimer levels compared to the control group. The manifestations of microvascular disorders in the microcirculatory bed significantly decreased (pericapillary edema, hemosiderin deposition, microthrombosis) and the capillary blood flow indicators significantly improved (increased capillary length, decreased intercapillary distance and increased capillary network density, increased diameter of the arterial part of the capillary).

The use of quercetin and L-arginine in patients with COVID-19 with concomitant type 2 diabetes mellitus reliably reduces the duration of treatment of patients in the hospital by 4 days, significantly reduces manifestations of respiratory failure, acute phase indicators, endothelial dysfunction. The use of quercetin and L-arginine preparations against the background of basic therapy in patients with COVID-19 with concomitant T2DM significantly reduces the manifestations of microvascular disorders in the microcirculatory pathway and improves capillary blood flow.

Keywords: coronavirus disease, diabetes mellitus, infection, L-arginine, quercetin, capillaroscopy, endothelial dysfunction, D-dimer, interleukin-6, procalcitonin, endothelin-1, respiratory failure.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 11.02.2025 р.
Стаття прийнята до друку 08.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.74
УДК 617.58:615.477:615.825:616-083(477)

ВІДНОВЛЕННЯ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ АМПУТАЦІЙ: УКРАЇНСЬКИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРОТЕЗУВАННЯ ТА ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Т.М. Ткачук, І.С. Сахарук, І.І. Курасевич

Академія рекреаційних технологій і права, кафедра фізичної терапії, м. Луцьк, Україна

ORCID ID: 0009-0009-2779-334X, e-mail: panachuktanya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6145-4722, e-mail: ihorsakharuk@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-3415-1003, e-mail: vanya.kurasevich@gmail.com

Резюме. Після початку повномасштабного вторгнення РФ на територію України зросла кількість пацієнтів з ампутацією кінцівок як серед військових, так і серед цивільних мешканців. Це спричинило збільшення навантаження на реабілітаційні центри та стимулювало до пошуку алгоритмів, які підвищили б ефективність результатів реабілітації. Саме тому метою дослідження стала розробка адаптивного алгоритму реабілітації на основі аналізу міжнародних рекомендацій, а також оцінка ефективності запропонованих підходів відновлюючої терапії. Для визначення ефективності запропонованого алгоритму провели дослідження, у якому взяли участь 364 пацієнти після ампутації нижньої кінцівки. Залежно від алгоритму реабілітації вони були поділені на 2 групи. I група (n=145) включала пацієнтів, які отримували реабілітацію згідно запропонованого алгоритму, II група (n=219) включала пацієнтів, які отримували лікування згідно прийнятих методик реабілітаційних центрів. Дослідження містило проведення онлайн-опитування щодо тривалості етапу підготовки до протезування та ставлення пацієнтів до різних підходів реабілітації. Результати дослідження вказували на позитивний вплив запропонованого алгоритму реабілітації на її ефективність, що проявлялась зменшенням тривалості етапу підготовки до протезування в I групі, відносно з II групою. Порівнявши результати тривалості етапу підготовки до протезування та результати опитування пацієнтів щодо суб'єктивного ставлення до різних підходів реабілітації, визначили, що раннє планування, наявність реабілітолога-координатора, індивідуальний підхід та використання сучасних технологій реабілітації мали позитивний вплив на успішність відновлення пацієнтів після ампутації та перспективу протезування.

Ключові слова: планування, реабілітолог-координатор, індивідуальний підхід, психологічна допомога, соціальна адаптація, ампутаційна культура, фантомний біль.

Вступ. Після початку повномасштабного вторгнення росії на територію України зросла кількість військових та цивільних осіб, яким було необхідно провести ампутації кінцівок. Це різко збільшило навантаження на систему охорони здоров'я, зокрема на реабілітаційні центри, які повинні були пристосуватися до нових викликів. А саме до зростаючого навантаження, адже станом на 2023 рік понад 20 тисяч осіб отримали поранення, яке вимагало ампутації кінцівки [1]. Ампутації кінцівок внаслідок мінно-вибухових травм є складною хірургічною операцією, оскільки вимагає вирішення завдання максимального збереження тканин кінцівки за умов мінімізації ризику інфікування. Хірурги опиняються перед вибором, зважаючи на вік пацієнтів та перспективу подальшого протезування. Пацієнти окрім складного післяопераційного періоду стикаються з психологічними травмами, оскільки втрата кінцівки є стигматизуючим фактором у суспільстві [2]. Іншим чинником є втрата здатності працювати, яка для осіб працездатного віку має трагічні наслідки. Саме тому успішність реабілітації залежить від мультифакторного підходу, який включає хірургічну допомогу, фізичне відновлення, психологічну та соціальну адаптацію [3].

Реабілітація пацієнтів з ампутацією кінцівки включає 4 етапи: ранній післяопераційний період, період підготовки до протезування, протезування та позитивний догляд [4]. На кожному етапі важливо визначити ключові аспекти та дотримуватись чіткого

плану. Післяопераційний період включає догляд за кінцівкою, знеболення та профілактику інфікування післяопераційної рани. На цьому етапі під наглядом хірургів здійснюється догляд за післяопераційною раною, стабілізується стан пацієнта після поранення, оскільки поранення, що спричинило ампутацію, часто вражає інші органи та системи. На відміну від планових ампутацій, посттравматичні ампутації мають вищий ризик інфікування, що вимагає особливої уваги лікарів, адже у понад 40 % пацієнтів із травматичною ампутацією виникало інфікування післяопераційної рани в ранньому післяопераційному періоді, а в понад 20 % пацієнтів спостерігали інфікування після виписки зі стаціонару на етапі підготовки до протезування [5].

Етап підготовки до протезування є основою реабілітації та включає фізичні вправи на зміцнення м'язів, підготовку післяопераційної кінцівки до контакту з протезом, реальне оцінювання можливостей протезування, психологічну підтримку та соціалізацію пацієнта. На цьому етапі важлива мультипрофільна допомога, яка залучає спеціалістів різних профілів, у тому числі реабілітологів, фізичних терапевтів, невропатологів, хірургів та фахівців із корекції больового синдрому [6]. Серед викликів цього періоду є наявність фантомного болю, болю та парестезій післяопераційного рубця, психологічні проблеми на фоні збільшення навантажень фізичних вправ, кризи соціалізації та мотивації, а також ризик інфікування.

Фантомний біль виникає у 87 % пацієнтів після ампутації кінцівки, що має негативний вплив не лише на фізичний, а й психологічний стан пацієнта [7]. Стан післяопераційного рубця визначає можливість контакту з протезом та безпосередньо впливає на успішність протезування, тому важливо контролювати стан шкіри, уникати травмування, зменшувати прояви набряку та гіперестезії [8]. На цьому етапі важливо не лише виконувати комплекс вправ на розвиток м'язів, підготовку ампутаційної культі до протезування, а й навчити пацієнта самостійно доглядати за шкірою культі та регулярно виконувати вправи. Саме цей етап є найбільш складним з точки зору психологічного стану пацієнта, адже він проходить етапи зневіри, депресії, фізичного та морального виснаження [9].

Сучасні технології відкривають нові можливості реабілітації після ампутації нижніх та верхніх кінцівок за допомогою віртуальної реальності. Результати досліджень вказували на позитивний вплив на рухові функції, а саме ходи і втримання балансу при протезуванні нижніх кінцівок та збільшення амплітуди рухів при протезуванні верхніх кінцівок. Іншим аспектом був також позитивний суб'єктивний досвід пацієнтів, які були більш вмотивовані та зацікавлені у відновленні мобільності [10]. Хоча проведених досліджень замало для формулювання висновків щодо терапевтичного ефекту віртуальної реальності на відновлення функцій кінцівки, позитивні аспекти варті уваги у процесі складної реабілітації. Оскільки даний метод є безпечним, неінвазивним і має позитивний вплив на настрій пацієнтів, його рекомендують застосовувати у комплексі з фізичною реабілітацією [11].

Період протезування включає навчання рухів за допомогою протеза. Визначальним у цьому етапі є правильне планування реабілітаційної терапії, визначення реальних можливостей функцій, яких вдається досягти за допомогою протеза, ефективний період підготовки до протезування та підбір протеза. Цей етап є найбільш фінансово затратним, адже вартість протезів зростає зі збільшенням функціональності. Сучасні біонічні протези, керування якими здійснюється за допомогою біоелектричних сигналів м'язів, покращує інтеграцію пацієнтів. Такі високотехнологічні протези забезпечують високу точність та природність рухів, завдяки мікропроцесорам, зворотньому зв'язку та системам сенсорних датчиків [12]. Навчання користування протезами вимагає терпіння, тому що навантаження на ампутаційну культю збільшується. Саме це може спричинити збільшення набряку, пошкодження шкіри, відновлення больових відчуттів, що вимагає повернення до кроків етапу підготовки до протезування.

Після відновлення рухів за допомогою протезів важливим є навчання пожиттєвого догляду за протезованою кінцівкою, дотримання рекомендацій, уникнення травм тощо. Для цього етапу важлива соціалізація пацієнтів, через те що досягнення цілі відновлення мобільності може бути нівельоване відсутністю місця у соціумі. Для цих цілей створені програми підтримки ветеранів, які включають адаптивний спорт, участь у різноманітних заходах, працевлаштування [13]. Етапність відновлення після ампутації є

відносною, оскільки всі етапи між собою поєднані, а навчання пожиттєвого догляду розпочинається ще на першому етапі.

Незважаючи на велику кількість робіт, які присвячені реабілітації після ампутації, важливо оцінити, які принципи та підходи можуть застосовуватись вітчизняними реабілітологами в умовах зростаючих викликів, а саме збільшення кількості пацієнтів з ампутаціями після початку повномасштабного вторгнення. Важливо перейняти світові рекомендації з можливостями їх практичного втілення на теренах України та адаптувати їх під ресурсні можливості країни.

Мета дослідження. Зважаючи на зростання кількості пацієнтів, які потребують реабілітації після ампутації та відсутність вітчизняних уніфікованих рекомендацій ведення таких пацієнтів, метою роботи було вивчення міжнародних стандартів реабілітації пацієнтів з ампутацією кінцівок та адаптація їх під українські можливості та потреби. А також визначення основних принципів та підходів до реабілітації та оцінка їх ефективності.

Об'єкт і методи дослідження. Для досягнення мети проаналізували основні етапи реабілітації «Рекомендацій після травматичного ушкодження» National Institution of health and care excellence від 18 січня 2022 року [14]. На основі аналізу та адаптації основних принципів реабілітації запропонували адаптивний алгоритм відновлення рухової функції пацієнтів після ампутації кінцівки. Визначили основні принципи та підходи успішної реабілітації та оцінили їх ефективність на основі порівняння тривалості етапу підготовки до протезування у 364 пацієнтів, які залежно від алгоритму реабілітації були розділені на 2 групи. Пацієнтам I групи (n = 145) застосовували адаптивний алгоритм реабілітації, а пацієнтам II групи (n = 219) – стандартні методи реабілітації, прийняті у вітчизняних реабілітаційних центрах. Середній вік пацієнтів становив $36,4 \pm 9,3$ роки, з них 5 жінок і 359 чоловіків. Критеріями включення були пацієнти з односторонньою ампутацією нижньої кінцівки на рівні середини стегна. Критеріями виключення були наявність супутніх патологій у стані декомпенсації, пацієнти з високою ампутацією стегна та з множинними ампутаціями. Опитування проводили в онлайн-форматі за допомогою Google форми. Перед проходженням опитування та участі у дослідженні пацієнти підписували інформаційну згоду на лікування та участь у дослідженні. Перед проведенням дослідження одержали дозвіл Етичної комісії університету. Результати представили графічно, для порівняння груп використовували t-критерій Стьюдента для однорідних сукупностей із достовірністю результатів при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Проаналізували гайдлайн «Рекомендації після травматичного ушкодження» National Institution of health and care excellence щодо реабілітації пацієнтів із втраченою кінцівкою. Визначили основні етапи та принципи реабілітації, які адаптували під можливості української системи реабілітації. Дані структурували у вигляді адаптивного алгоритму реабілітації, який представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Алгоритм реабілітації пацієнтів після ампутації

Етап	Основні принципи	Характеристика
Планування реабілітації	Раннє передопераційне консультування	Якомога швидше знайомство з командою лікарів, психологів. Ознайомлення з можливими сценаріями операції та післяопераційного періоду пацієнта та родичів
	Встановлення цілей та термінів їх досягнення	Визначення побутових, професійних цілей після операції, шляхів їх досягнення і термінів
	Залучення суміжних спеціалістів	Реабілітолог-координатор, хірург, ортопед-травматолог, анестезіолог, терапевт, фізіотерапевт, психолог.
Ранній післяопераційний період у стаціонарі	Відновлення загального стану організму	Корегування життєво важливих показників, збалансоване харчування
	Рання активізація	Рухи в межах ліжка для зменшення ризику виникнення контрактур, вертикалізація хворого для профілактики тромбоемболій
	Післяопераційне знеболення	Адекватне післяопераційне знеболення, яке забезпечить ранню активізацію хворого
	Догляд за післяопераційною раною	Щоденні перев'язки, раннє видалення дренажів, відсутність підкладання подушок під ампутаційну культю, післяопераційна антибіотикотерапія
	Рання фізична реабілітація	Збереження амплітуди рухів у суглобах для уникнення виникнення контрактур
	Рання психологічна підтримка	Консультування психолога відносно плану реабілітації та ведення щоденника досягнень
Підготовка до протезування	Фізична реабілітація	Вправи на підвищення сили м'язів та збільшення діапазону рухів, ходьба за допомогою допоміжних засобів та втримання балансу (при ампутаціях нижніх кінцівок)
	Догляд за ампутаційною культею	Зменшення набряку культі, формування конусоподібної культі за допомогою еластичної компресії, гігієна шкіри культі зі зволоженням та уникненням травмування, десенсибілізація культі шляхом масажу, компресії, фізіотерапії
	Боротьба з фантомними болями	Медикаментозна терапія, дзеркальна терапія, віртуальна реальність, використання тимчасових протезів
	Психологічна та соціальна адаптація	Відвідування групових занять, участь у спортивних подіях, пошук нового хобі, раннє залучення до праці
Протезування та життя після протезування	Підбір протеза	Відповідно до очікуваних цілей та фінансових можливостей обирається протез
	Навчання догляду за протезом та ампутаційною культею	Підтримка реабілітолога та психолога протягом усього етапу, профілактика падінь, надмірної компресії ампутаційної культі
	Соціальна адаптація	Відвідування заходів за спільними інтересами та хобі, працевлаштування

Примітка: джерело: складено авторами за [1, 14]

Як видно з таблиці, основним принципом є планування реабілітації ще на передопераційному етапі, яке включає раннє залучення реабілітолога і психолога та готує пацієнта до відновлення. Проте в умовах війни, він знайомиться з реабілітологом значно пізніше. У більшості випадків – після виписки зі стаціонару. В алгоритмі ми рекомендуємо залучення багатопрофільної комісії у складі реабілітолога-координатора, хірурга, травматолога, анестезіолога, терапевта та психолога настільки швидко, як це можливо. На нашу думку, доцільно залучати реабілітолога, який координує весь процес реабілітації, від початку планування, адже це забезпечує зростання рівня довіри серед пацієнтів та розуміння чітких кроків дій. Реабілітолог-координатор супроводжує весь

реабілітаційний процес, а в умовах низької сприйнятливості психолога, надає психологічну підтримку пацієнту.

Наступним важливим чинником є ранній початок реабілітації, в ідеалі на наступний день після операції. Такий підхід дозволяє запобігати виникненню контрактури та сприяє швидшому загоєнню рани. На цьому етапі важлива наявність реабілітолога-координатора, проте об'єм дозволених маніпуляцій визначає хірург, який контролює стан післяопераційної рани з метою профілактики виникнення набряку культі та гематоми. Рання активізація хворого, особливо після ампутації нижньої кінцівки, повинна проводитись під наглядом медичного персоналу з допомогою родичів. При вертикалізації важливо уникати травмування, яке може спричинити нагноєння

рани. Для активізації пацієнтів після ампутації нижньої кінцівки варто використовувати милиці та крісло колісне. Водночас при ампутації нижче колінного суглоба доцільно тримати оперовану кінцівку на спеціальній пластині для розгинання колінного суглоба.

Важливим принципом реабілітації є постійний психологічний супровід, який має визначальну роль в етапі підготовки до протезування, оскільки саме цей етап вимагає найбільше зусиль з боку реабілітологів та пацієнтів. Часто пацієнти не бачать результатів, що знижує мотивацію до продовження виконання вправ та іншої терапії. На цьому етапі важлива присутність реабітолога-координатора, який веде щоденник досягнень. Його доцільно вести і пацієнту для об'єктивної оцінки ефективності відновлювальної терапії. Окрім координації кроків реабілітації, реабітолог-координатор навчає доглядати за ампутаційною культею та виконувати вправи для десенсibiliзації рубця, компресію еластичними бинтами для створення конічної форми кукси, а також використовувати шини та інші допоміжні засоби.

Негативним фактором реабілітації є наявність фантомного болю та гіперчутливості післяопераційного рубця. Хоча механізм виникнення фантомного болю достовірно невідомий, хороші результати демонструє дзеркальна терапія, віртуальна реальність та фізіотерапія. Для комплексного лікування болю залучають лікарів невропатологів для виключення наявності невриноми післяопераційного рубця та

медикаментозної корекції больових відчуттів. Хороші результати у боротьбі з фантомним болем демонструє також використання тимчасових протезів.

Після досягнення цілей протезування доцільно підтримувати зв'язок із пацієнтом для того, щоб допомогти у соціалізації та контролі дотримання рекомендацій. Для пацієнтів цей період є кризовим, адже досягнення цілі відновлення рухової активності кінцівки не призводить до повернення до звичного життя, натомість вимагає соціальної адаптації та пошуку себе. Підтримка психолога, залучення пацієнтів до спортивних занять, спільних хобі та допомога у працевлаштуванні дозволить подолати цю кризу на шляху прийняття нової реальності.

Для оцінки ефективності використання вищезазначених принципів провели опитування 364 пацієнтів після ампутації нижньої кінцівки, які були розділені на 2 групи. 145 пацієнтів I групи пройшли реабілітацію за адаптивним алгоритмом, представленим у таблиці 1. 219 пацієнтів II групи пройшли реабілітацію згідно із загальноприйнятими методиками реабілітаційних центрів. Результати оцінювали за тривалістю етапу підготовки до первинного протезування та суб'єктивної оцінки пацієнтів щодо різних підходів до реабілітації. Результати тривалості етапу підготовки до протезування представлені на рисунку 1. Їх порівнювали за t-критерієм Стьюдента для однорідних сукупностей та визначили достовірну різницю між результатами. ($p < 0,05$).

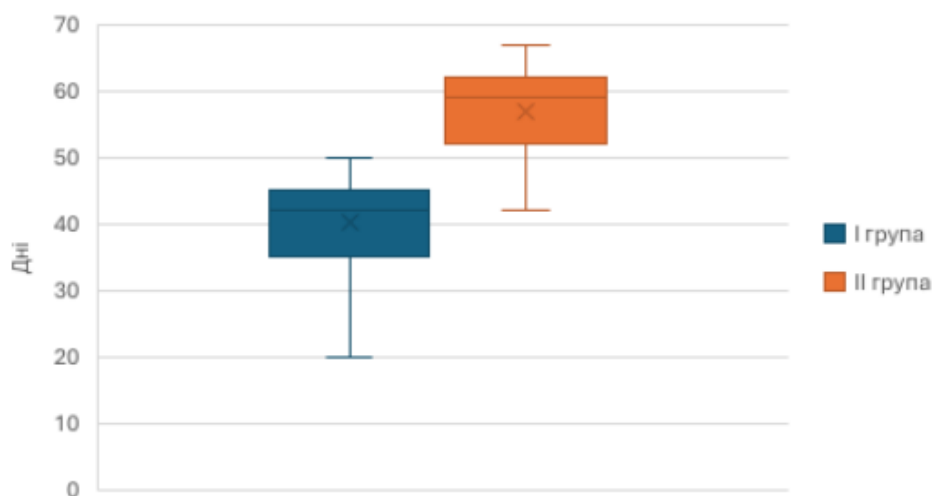


Рис. 1. Тривалість етапу підготовки до протезування I та II груп

Тривалість етапу підготовки до протезування була меншою в I групі, у якій застосовували адаптивний алгоритм реабілітації, і становив $40,2 \pm 7,1$ днів. Натомість у II групі тривалість етапу підготовки до протезування була $56,9 \pm 6,4$ днів, що свідчило про позитивний вплив адаптивного алгоритму реабілітації на ефективність реабілітації. Для визначення підходів реабілітації, які сприяли підвищенню її ефективності,

провели опитування серед пацієнтів. Результати опитування включали відповідь на запитання, які стосувалися планування реабілітації, доцільності наявності реабітолога-координатора, ефективності психологічної підтримки, дзеркальної терапії та використання віртуальної реальності. Опитування включало як відкриті, так і закриті запитання. Результати відповідей на ключові питання представлені на рис. 2.



Рис. 2. Результати опитування пацієнтів щодо ефективності реабілітації

Як видно з опитування, 78,4 % пацієнтів I групи вважали планування реабілітації важливим та описували його як вектор у реабілітації. На цьому етапі пацієнти I групи відзначили допомогу реабітолога-координатора, який спрямовував реабілітацію та змінював окремі положення відповідно до індивідуальних потреб. Натомість понад 70 % пацієнтів II групи не вважали планування важливим, хоча 35,2 % пацієнтів зазначили залучення реабітолога-координатора доцільним. Ставлення до дзеркальної терапії та групових занять із психологом вважали ефективними понад 55 % пацієнтів обох груп. Натомість віртуальну реальність – більш ефективною в I групі. Цей факт пояснюється тим, що понад 60 % пацієнтів II групи не проходили реабілітацію із залученням віртуальної реальності. Результати опитування щодо ставлення до персональної психологічної підтримки було швидше негативним в обох групах, при чому понад 65 % пацієнтів II групи вважали персональну психотерапію неефективною.

Порівнявши результати ефективності реабілітації, зокрема тривалості етапу підготовки до протезування з опитуванням пацієнтів, визначили, що на ефективність реабілітації впливають ефективне планування та наявність реабітолога-координатора, який допомагає подолати мотиваційні кризи, використовуючи індивідуальний підхід. Більше того, реабітолог-координатор підвищує довіру до персональної психотерапії, до якої пацієнти ставились швидше негативно. Окрім індивідуального підходу, чіткого планування та наявності постійного супроводу реабілітації, позитивний ефект мають групові заняття із психологом та впровадження новітніх технологій.

Висновки. На основі аналізу міжнародних рекомендацій реабілітації пацієнтів після ампутації кінцівок створили адаптивний алгоритм реабілітації, який дозволяє покращити результати реабілітації пацієнтів в умовах збільшення кількості таких в Україні. Серед ефективних принципів та підходів до реабілітації визначили раннє планування етапів відновлення, мультиспеціальність та взаємодію спеціалістів, наявність реабітолога-координатора, ранній початок фізичної та психологічної реабілітації, індивідуальний підхід та використання сучасних технологій. Результати оцінювання ефективності

реабілітації вказували на позитивний вплив адаптивного алгоритму реабілітації, що підтверджувалось скороченням тривалості етапу підготовки до протезування у пацієнтів I групи. Результати опитування пацієнтів вказували на ефективність чіткого планування реабілітації, індивідуального підходу та супроводу реабітолога-координатора, який підвищував мотивацію та довіру пацієнтів до різних методик терапії, у тому числі персональної психологічної допомоги.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

- Usenko SM, Nevidomska EO. Dzerkalna terapiya u fizychniy reabilitatsiyi ukrayinskykh viyskovosluzhbovtiv pislya amputatsiyi kintsivok. Perspektiva «Suchasni aspekty nauky». Tom XLIII mizhnarodna kolektyvna monografiya. [Internet]. 2024 [tsytovano 10 kvitnya 2025 r.]. P. 510-519. Rezhym dostupu: <http://perspectives.pp.ua/public/site/mono/mono-43.pdf>. DOI: 10.52058/43-2024
- Bettlach CR, Gibson E, Daines JM, Payne ER, Vuong LN, Merrill CM, Pet MA. The stigma of digital amputation: a survey of amputees with analysis of risk factors. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. 2021 Sept 19 [цитовано 8 квіт 2025]; 47(5):461-468. DOI: 10.1177/17531934211044642
- Brazhanyuk A, Serman S. Vplyv i doproteznoyi reabilitatsiyi pislya amputatsiyi nyzhnikh kintsivok. *PCS*. 2025 Berezen 27 [tsytovano 10 kvit. 2025]; 1(1):176-82. DOI: 10.31891/pcs.2025.1(1).23
- Kiryeyev IV, Zhabotynska NV, Shtryhol SYU, Bakumenko MH, Khyzhnyak VM. Alhorytm reabilitatsiyi pislya amputatsiyi nyzhnoyi kintsivky. Suchasni pytannya fizychnoyi reabilitatsiyi, rekreatsiyi ta fizychnoho vykhovannya riznykh hrup naseleennya. [Internet]. 2022 [tsytovano 8 kvit. 2025]. P. 17-19. Rezhym dostupu: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/28661/1/17-18.11.%2022%20Tezy%20Alhorytm%20reabilitatsiyi%20...%20.pdf>
- Petfield JL, Lewandowski LR, Stewart L, Murray CK, Tribble DR. IDCRP combat-related extremity wound infection research. *Military medicine*. [Internet]. 2022 May 5 [цитовано 8 квіт. 2025]; 187(Supplement_2). P. 25-33. Available from:

- https://academic.oup.com/milmed/article/187/Supplement_2/25/6580958 DOI: 10.1093/milmed/usab065
6. Sobti N, Park A, Crandell D, Smith FA, Valerio I, Lozano-Calderon SA, Heng M. Interdisciplinary care for amputees network: a novel approach to the management of amputee patient populations. *Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open*. 2021 Feb 15; 9(2):e3384. DOI: 10.1097/GOX.00000000000003384.
 7. Stankevicius A, Wallwork SB, Summers SJ, Hordacre B, Stanton TR. Prevalence and incidence of phantom limb pain, phantom limb sensations and telescoping in amputees: a systematic rapid review. *European Journal of Pain*. 2021 Jan; 25(1):23-38. DOI: 10.1002/ejp.1657.
 8. Choo YJ, Kim DH, Chang MC. Amputation stump management: A narrative review. *World journal of clinical cases*. 2022 May 6; 10(13):3981-3988. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i13.3981
 9. Anderson CB, Kittelson AJ, Wurdeman SR, Miller MJ, Stoneback JW, Christiansen CL, Magnusson DM. Understanding decision-making in prosthetic rehabilitation by prosthetists and people with lower limb amputation: a qualitative study. *Disability and Rehabilitation*. 2023 Feb; 45(4):723-732. DOI: 10.1080/09638288.2022.2037745
 10. Hao J, Chen Z, Remis A, He Z. Virtual Reality–Based Rehabilitation to Restore Motor Function in People With Amputation: A Systematic Literature Review. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2023 May 1; 102(5):468-474. DOI: 10.1097/PHM.0000000000002150
 11. Yildirim Şahan T, Erbahçeci F. Effects of Virtual Reality on Transtibial Amputation Rehabilitation Outcomes: A Randomized Study. *Games for Health Journal*. 2023 Dec; 12(6):459-467. DOI: 10.1089/g4h.2023.0052
 12. Yurchyshyn OYA, Seminska NV, Romashko AS. Analiz stanu innovatsiynykh rishen v haluzi protezuvannya. *Innovatsiyna ekonomika*. 2024 [tsytovano 8 kvitnya 2025]. P. 49-56. Rezhym dostupu: <http://www.inneco.org/index.php/innecoua/article/view/1189/1288>
 13. Hutsalyuk I. Adaptivnyy sport yak instrument vidnovlennya veteraniv. *Sotsialno-psykholohichna reabilitatsiya veteraniv*. 2024 Lyuty 27 [tsytovano 8 kvitnya 2025]. P. 29-31. Rezhym dostupu: https://rshu.edu.ua/images/nauka/04_mmtvnpk/sprv_27022025_mnpk.pdf#page=29
 14. Overview: Rehabilitation after traumatic injury: Guidance. NICE. 2022 Jan 18. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng211http://va.gov/guidelines/Rehab/amp/VA-DoDLLACPG092817.pdf>

UDC 617.58:615.477:615.825:616-083(477)

RESTORATION OF MOTOR ACTIVITY IN PATIENTS AFTER AMPUTATIONS: UKRAINIAN EXPERIENCE IN THE USE OF PROSTHETICS AND PHYSICAL THERAPY

T.M. Tkachuk, I.S. Sakharuk, I.I. Kurasevych

*Academy of Recreational Technologies and Law,
Department of the Physical Therapy, Lutsk, Ukraine*

ORCID ID: 0009-0009-2779-334X,

e-mail: panachuktanya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6145-4722,

e-mail: ihorsakharuk@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-3415-1003,

e-mail: vanya.kurasevich@gmail.com

Abstract. Limb amputation has become a major problem for Ukrainian rehabilitation centres after the full-scale invasion of the Russian Federation, as the number of limb amputations increased both among the military personnel and among civilians. That is why the load on rehabilitation centers increased which stimulated the search for algorithms for improving the effectiveness of rehabilitation results. Thus, the assigned research was to develop an adaptive rehabilitation algorithm based on the analysis of international recommendations, as well as to assess the effectiveness of the proposed approaches to rehabilitation after limb amputation. The study contains an analysis of National Institution of Health and Care Excellence recommendations. Among the effective principles and approaches to rehabilitation, early planning of recovery stages, multidisciplinary and interaction of specialists, the presence of a rehabilitation coordinator, early start of physical and psychological rehabilitation, an individual approach and the use of modern technologies were identified. The adaptive algorithm of rehabilitation program was developed based on international recommendations and working principles and approaches. The effectiveness of the offered algorithm was proved by the results of comparison t-test between the duration of the stage of the preparation for prosthetics of 2 groups of patients. 364 patients with traumatic limb amputation took part in the study. All patients underwent unilateral amputation of the lower limb at the level of the middle of the thigh. All patients gave voluntary consent to participate in the study and publication of the results. The first group included 145 patients who received rehabilitation according to the proposed algorithm, the second group included 219 patients who received treatment according to the accepted methodology of rehabilitation centers. The study included an online survey with questions about the assessment of the various rehabilitation approaches, such as rehabilitation planning, the feasibility of having a rehabilitation coordinator, the effectiveness of psychological support, mirror therapy, and the use of virtual reality. The results of the study indicated a positive impact of the proposed rehabilitation algorithm on its effectiveness, because the duration of the stage of preparation for prosthetics was shorter in group I and was 40.2 ± 7.1 days versus 56.9 ± 6.4 days in group II. According to the survey, most patients indicated that the effectiveness of rehabilitation is positively influenced by effective planning and the presence of a rehabilitation coordinator who helps overcome motivational crises using an individual approach. Moreover, a rehabilitation coordinator increases trust in personal psychotherapy, which patients had a rather negative attitude towards. In addition to an individual approach, clear planning and the presence of constant rehabilitation support, group classes with a

psychologist and the introduction of the latest technologies have a positive effect and were included in the rehabilitation algorithm. Among the latest technologies, virtual reality had a positive impact on rehabilitation.

Keywords: planning, rehabilitation coordinator, individual approach, psychological assistance, social adaptation, amputation stump, phantom pain.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 30.04.2025 р.

Стаття прийнята до друку 08.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.81
УДК 616.314.1+ 616.314.17+616.314-77

ВИКОРИСТАННЯ ПРОГРАМНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ОБ'ЄМІВ ЗАЛИШКОВИХ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ ПІСЛЯ ЕНДОДОНТИЧНОГО ВТРУЧАННЯ

В.В. Федорюк, М.М. Рожко

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра стоматології післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID: 0009-0005-7285-7438, Scopus ID: 58683747100, e-mail: fedoriukvolodymyr@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6876-2533, Scopus ID: 57195620855, e-mail: mrozhko@ifnmu.edu.ua

Резюме. Попередні дослідження встановили, що збереження об'єму залишкових твердих тканин зуба (зубного ферула) впливають на стійкість відновленої структури до фізико-механічних характеристик реставрації. Існуючі методики визначення об'ємів дефектів твердих тканин після ендодонтичного втручання є затратними у часі та потребують додаткових лабораторних етапів, що ускладнює використання їх у клінічних умовах. На сьогоднішній день визначення величини руйнування твердих тканин зуба є одним із вирішальних показників при виборі прямого чи непрямого методу лікування. Це обумовлено тим, що в його основі лежить диференційований підхід у комплексі з ортопедичними засобами як мірою профілактики руйнування коронкової частини зубів. Це дає підстави вважати проблему визначення величини об'єму залишкових твердих тканин зубів після ендодонтичного втручання актуальною. Нами запропоновано використання програмного забезпечення, щоб оцінити та розробити використання методики визначення залишкових об'ємів тканин зубів і об'ємів дефектів твердих тканин зубів після ендодонтичного втручання. Були проведені математичні розрахунки з використанням побудованих моделей на основі їх лінійних розмірів. Нами обґрунтовано доцільність використання програмного забезпечення для розрахунку об'ємів залишкових твердих тканин зуба (зубного ферула) з метою адекватного вибору методу реставрації дефектів твердих тканин після ендодонтичного втручання. Перевагами такого підходу є можливість отримання результату в клінічних умовах, незначна вартість програмного забезпечення та мала похибка результату. Програмний застосунок має інтуїтивно зрозумілий графічний інтерфейс для введення вхідних морфометричних даних, не потребує спеціальних додаткових навичок від користувача і не має жодних обмежень для використання в клінічних умовах. Програмне забезпечення може слугувати додатковим критерієм прийняття рішення при виборі оптимального методу реставрації дефектів твердих тканин зуба після ендодонтичного втручання.

Ключові слова: дефекти твердих тканин зуба після ендодонтичного втручання, об'єм, діагностика, калькулятор, зубний ферул.

Вступ. Однією із проблем стоматологічного лікування дефектів твердих тканин зубів після ендодонтичного втручання є особливості вибору тактики стоматологічного лікування. На сьогоднішній день визначення величини руйнування твердих тканин зуба є одним із вирішальних показників при виборі прямого чи непрямого методу лікування. Це обумовлено тим, що в його основі лежить диференційований підхід у комплексі з ортопедичними засобами як мірою профілактики руйнування коронкової частини зубів. Вибір методу лікування є надзвичайно важливим фактором, адже дефекти твердих тканин зуба призводять до порушення функції жування та розвитку вторинних деформацій [1]. У попередніх роботах із механічними дослідженнями шляхом циклічних навантажень прямих та непрямих реставрацій ми спостерігали, що аналітичні механіко-математичні моделі реставрацій є дещо спрощені та не враховують низку важливих чинників [2, 3]. Насамперед нехтують величиною об'єму дефектів твердих тканин зуба. У побудованій моделі досліджуваних зразків прямих та непрямих реставрацій не враховувано контактної взаємодії із твердими тканинами зуба та підтверджено гіпотезу, що збереження об'єму зубного ферула (жорсткого «обідка» з коронкової частини зуба, який допомагає рівномірно

розподіляти жувальне навантаження та запобігати тріщинам чи переломам кореня) зменшує чутливість відновленої реставрації до фізико-механічних характеристик [4, 5].

Антропометричні дослідження та розрахунки дефектів твердих тканин після ендодонтичного втручання дозволяють оцінити параметри збережених твердих тканин зубного ферула, також визначити загальний об'єм прямої та непрямої реставрації та об'єм коронки. Її вирішення є необхідною умовою для вибору методу реставрації дефектів твердих тканин зубів після ендодонтичного втручання [6]. Існують різні підходи до оцінки об'єму залишкових твердих тканин зубів: за допомогою сканування і 3d-моделювання, при знятті діагностичних відбитків та використання гіпсових моделей. Кожен з методів має свої переваги і недоліки стосовно таких критеріїв як точність, швидкість і трудомісткість обчислення, вартість задіяного спеціального обладнання та/або програмного забезпечення, наявність спеціальних навичок вимірювання тощо [7-10].

Мета дослідження. Розробити методику для визначення об'єму залишкових твердих тканин зуба після ендодонтичного втручання та об'ємного індексу

зубного ферула на основі аналізу адекватних математичних моделей.

Об'єкт і методи дослідження. При застосуванні математичного моделювання для визначення об'єму залишкових твердих тканин зуба та об'ємного індексу зубного ферула, для оцінки остаточної похибки отриманих розрахунків важливою є об'єктивність і точність прямих вимірювань геометричних параметрів зуба (чи його гіпсової 3D-моделі) до і після ендодонтичного втручання. З цією метою використовували для вимірювань цифровий мікрометр та пародонтальний зонд, а також морфометричні дані зубного ферула. Вимірювання проводились від краю ясен до найближчої оклюзійної точки твердої тканини зуба в клінічних умовах. Для лабораторних досліджень ми знімали подвійні силіконові відбитки у пацієнтів і відливали гіпсові моделі шляхом фізичного моделювання, які відсканували за допомогою сканера MEDIT на 3D-моделі. За допомогою програми Eхosad визначали об'єм залишкових твердих тканин зубів.

Дослідження проводилося на базі кафедри стоматології післядипломної освіти «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України та Центру стоматології «Університетської клініки» «Івано-Франківський національний медичний університет».

У якості типової геометричної моделі залишкових твердих тканин зуба використовували порожнистий циліндр (циліндричну стінку ферула) загалом неправильної геометричної форми. Неправильність геометрії ферула враховували за допомогою умовного перерізу геометричної моделі чотирма вертикальними площинами (D–M – дистальна – медіальна, B–L – букальна – лінгвальна, DB–ML – дистально-букальна – медіально-лінгвальна, MB–LD – медіально-букальна – дистально-лінгвальна) на вісім секторів. У кожному зі згаданих перерізів вимірювали лінійні розміри геометричної моделі (рис. 1): діаметр основи d_k , товщину w_k та висоту h_k циліндричної стінки ферула.

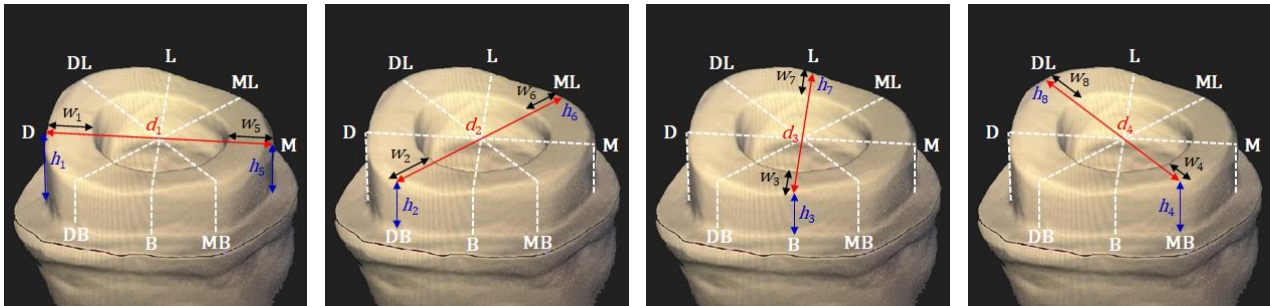


Рис. 1. Схематичне зображення ферула з геометричними параметрами

Далі для кожного з восьми секторів обчислюємо об'єм V_k циліндричної стінки як добуток площі сектора з центральним кутом $\alpha = 45^\circ$, усередненими зовнішнім радіусом

$$R_k = \frac{d_{k-1} + d_k}{4}, \quad k = 1, 2, \dots, 8, \quad d_0 = d_8,$$

та внутрішнім радіусом

$$r_k = R_k - \frac{w_{k-1} + w_k}{2}, \quad k = 1, 2, \dots, 8, \quad w_0 = w_8,$$

на усереднену висоту

$$H_k = \frac{h_{k-1} + h_k}{2}, \quad k = 1, 2, \dots, 8, \quad h_0 = h_8.$$

Таким чином, маємо

$$V_k = \frac{\pi \alpha}{360^\circ} (R_k^2 - r_k^2) H_k = \frac{\pi}{8} (R_k - r_k)(R_k + r_k) H_k.$$

Оскільки

$$R_k - r_k = \frac{w_{k-1} + w_k}{2}, \quad R_k + r_k = \frac{(d_{k-1} - w_{k-1}) + (d_k - w_k)}{2},$$

то

$$V_k = \frac{\pi}{64} (w_{k-1} + w_k)(d_{k-1} - w_{k-1} + d_k - w_k)(h_{k-1} + h_k), \quad k = 1, 2, \dots, 8.$$

Остаточно об'єм V_f залишкових твердих тканин зуба (ферула) розраховуємо за формулою

$$V_f = \sum_{k=1}^8 (w_{k-1} + w_k)(d_{k-1} - w_{k-1} + d_k - w_k)(h_{k-1} + h_k), \quad (1)$$

де $w_0 = w_8, d_0 = d_8, h_0 = h_8$.

Відзначимо, що лінійні розміри d_k, w_k, h_k ($k = 1, 2, \dots, 8$) циліндричної стінки ферула загалом є наближеними величинами. В такому разі важливою є оцінка похибки обчислень об'єму V_f . Нехай $\delta d_k, \delta w_k$ та δh_k – відомі граничні відносні похибки величин d_k, w_k та h_k відповідно. Тоді за формулами похибок значень функцій [7], маємо

$$\delta R_k = \frac{\delta d_{k-1} + \delta d_k}{4}, \quad \delta r_k = \delta R_k + \frac{\delta w_{k-1} + \delta w_k}{2}, \quad \delta H_k = \frac{\delta h_{k-1} + \delta h_k}{2},$$

та

$$\delta V_k = \frac{2R_k^2}{R_k^2 - r_k^2} \delta R_k + \frac{2r_k^2}{R_k^2 - r_k^2} \delta r_k + \delta H_k,$$

відтак гранична відносна похибка об'єму V_f дорівнює

$$\delta V_f = \sum_{k=1}^8 \frac{V_k}{V_f} \delta V_k. \quad (2)$$

Виражене у відсотках відношення

$$VFI = \frac{V_f}{V_c} \cdot 100\%, \quad (3)$$

де V_c – об'єм зубної коронки до ендодонтичного втручання, що може бути обчислений одним із відомих методів [6, 8-10], а V_f – обчислений за формулою (1) об'єм зубного ферула після ендодонтичного втручання, називаємо об'ємним індексом ферула (Volumetric Ferrule Index).

Результати дослідження та їх обговорення.

Для зручності математичного моделювання об'єму залишкових твердих тканин зуба у клінічних чи лабораторних умовах розроблений спеціальний програмний

застосунок з інтуїтивно зрозумілим графічним інтерфейсом (рис. 2). Застосунок забезпечує зручне введення морфометричних даних та дозволяє провести необхідні математичні розрахунки в автоматичному режимі. Для порівняння існують різні підходи до оцінки об'єму залишкових твердих тканин зубів за допомогою сканування і 3d-моделювання у системах Exocad, 3Shape, CEREC, згадані методи, які використовуються для об'єктивізації отримання результатів постійно удосконалюються, що має забезпечувати в кінцевому результаті точність даних, які допоможуть у виборі методу лікування зруйнованої частини зуба.

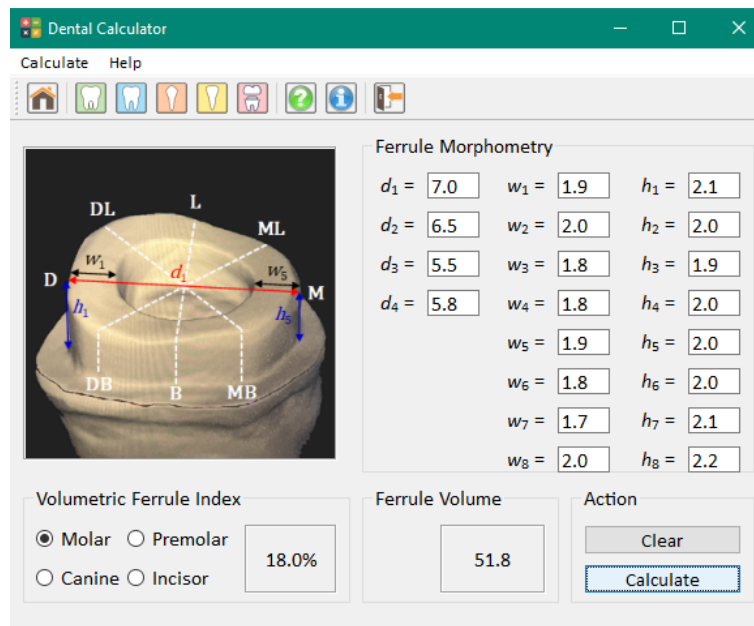


Рис. 2. Застосунок для математичного моделювання зубного ферула

У застосунку реалізована та описана методика обчислення об'ємів коронки для кожної групи зубів, а також запропонована у цій роботі методика обчислення об'ємів залишкових твердих тканин зуба [3]. Обчислена програмним застосунком величина об'ємного індексу зубного ферула може слугувати додатковим критерієм прийняття рішення при виборі оптимального методу реставрації дефектів твердих тканин зуба після ендодонтичного втручання.

Застосунок є простим у використанні і не потребує спеціальних додаткових навичок від користувача. За допомогою цифрового мікрометра та пародонтального зонда проводили заміри лінійних розмірів циліндричної стінки ферула у кожному з перерізів відповідно до візуальних рекомендацій, що відображаються на геометричних моделях (зокрема у взаємно перпендикулярних напрямках там, де це необхідно, щоб позбутися непотрібного накопичення похибки обчислень). Отримані морфометричні дані заносимо у відповідні поля застосунку. Після натискання на кнопку Calculate отримуємо розрахований за формулою (1) об'єм ферула, а в разі наявності морфометричних даних зубної коронки вибраного типу – також розрахований за формулою (3) об'ємний індекс ферула.

Для оцінки похибки обчислень використовували формулу (2). До прикладу, якщо граничні

відносні похибки усіх величин d_k , w_k та h_k становлять 1 %, а відношення $\frac{r_k}{R_k} = 0.25$, то гранична відносна похибка величини V_f дорівнює

$$\delta V_f = \frac{2}{1 - 0.25^2} \cdot 0.005 + \frac{2 \cdot 0.25^2}{1 - 0.25^2} \cdot 0.015 + 0.01 = 0.023 = 2.3\%.$$

Для оцінки похибки методики розрахунку проведено порівняльний аналіз об'ємів гіпсових моделей зубних ферулів, розрахованих двома різними підходами – об'ємів V_f , обчислених методом математичного моделювання за отриманою вище формулою (1) у розробленому програмному застосунку, та об'ємів V , розрахованих методом фізичного моделювання як відношення маси m гіпсової моделі ферула до густини ρ гіпсу ($\rho = 2,3 \text{ г/см}^3$) за формулою $V = \frac{m}{\rho}$. Зважування гіпсових моделей проводилось у лабораторних умовах за допомогою високоточних електронних ваг Radwag AS 220/C, внесених до Держреєстру України.

Обчислена за формулою $\delta V = \frac{|V_f - V|}{V} \cdot 100\%$ відносна похибка результатів, отриманих методами математичного та фізичного моделювання, знаходилась у межах 1-2 %, що свідчить про їх достатню близькість. Це виправдовує доцільність застосування

математичного моделювання в клінічних умовах для швидкого отримання задовільного результату.

Висновки. На основі методу математичного моделювання запропоновано методику визначення об'єму залишкових твердих тканин зуба та об'ємного індексу зубного ферула після ендодонтичного втручання, а також розроблено програмне забезпечення для автоматизації відповідних математичних розрахунків. Перевагами такого підходу є можливість отримання результату в клінічних умовах, незначна вартість програмного забезпечення та мала похибка результату.

Програмний застосунок має інтуїтивно зрозумілий графічний інтерфейс для введення вхідних морфометричних даних, не потребує спеціальних додаткових навичок від користувача і не має жодних обмежень для використання в клінічних умовах.

Обчислена за допомогою застосунку величина об'єму залишкових твердих тканин зуба, а в разі наявності морфометричних даних зубної коронки також величина об'ємного індексу зубного ферула, можуть слугувати додатковим критерієм прийняття рішення при виборі оптимального методу реставрації дефектів твердих тканин зуба після ендодонтичного втручання.

Перспективи подальших досліджень полягають у виборі методів лікування дефектів твердих тканин зубів після ендодонтичного втручання позаяк вони не визначені в єдиний протокол та потребують подальшого вивчення додаткових факторів: співвідношення коронки до довжини кореня зуба, що буде впливати на якість реставрації, наявність парафункцій, тип зубів, посилюючись на нові експериментальні розробки світових лідерів у стоматології та власних досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Fedoriuk V., Rozhko M. Problems of choosing a method of dental treatment of teeth after endodontic intervention. Scientific and practical journal [Internet]. 2024 Oct. 15 [cited 2025 Jan. 27]; 31(3):258-62. Available from: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1170> DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.258>
2. Dzungza B, Yavorsky Y, Fedoriuk V, Rozhko M, Pysklynets U, Bulbuk O. Hardware and software for automated examination of defects of hard tissues of teeth after endodontic intervention for fatigue and destruction. Phys.Chem.Sol.State [Internet]. 2023 Dec. 21 [cited 2025 Jan. 27];24(4):722-8. Available from: <https://journals.pnu.edu.ua/index.php/pcss/article/view/7189> <https://doi.org/10.15330/pcss.24.4.722-728>.
3. Bhuva B, Giovarruscio M, Rahim N, Bitter K, ManInocci F. The restoration of root filled teeth: a review of the clinical literature. Int Endod J. 2021 Apr;54(4):509-535. <https://doi.org/10.1111/iej.13438>
4. Bomfim DI, Rahim NM, Austin RS. (2020) Biomechanical planning for minimally invasive indirect restorations. British Dental Journal, 229, 425–429.
5. Ghodsi S, Aghamohseni MM, Arzani S, Rasaeipour S, Shekarian M. Cement selection criteria for different types of intracanal posts. Dent Res J (Isfahan). 2022 Jul 18;19:51. PMID: 36159063; PMCID: PMC9490243.
6. Bulbuk O., Mazurenko V., Rozhko M., Bulbuk OI. An electronic Excel-calculator for calculating dental crown volumes. Polish Journal of Applied Sciences, 2019, 5, 17–20. <https://pjas.ansl.edu.pl/index.php/pjas/article/view/150> DOI: <https://doi.org/10.34668/PJAS.2019.5.2.03>
7. Tsehelyk H. H. Chyselni metody: Pidruchnyk. – Lviv: Vydavnychiy tsentr Lvivskoho natsionalnoho universytetu imeni Ivana Franka, 2004. – 408 s.
8. Meng Q, Chen Y, Ni K, Li Y, Li X, Meng J, Chen L, Mei ML. The effect of different ferrule heights and crown-to-root ratios on fracture resistance of endodontically-treated mandibular premolars restored with fiber post or cast metal post system: an in vitro study. BMC Oral Health. 2023 Jun 3;23(1):360. doi: 10.1186/s12903-023-03053-4. PMID: 37270602; PMCID: PMC10239114.
9. McDonald A, Setchell D. Developing a tooth restorability index. Dent Update. 2005 Jul-Aug;32(6):343-4, 346-8. doi: 10.12968/denu.2005.32.6.343. PMID: 16117355
10. Iemsengchairat R, Aksornmuang J. Fracture resistance of thin wall endodontically treated teeth without ferrules restored with various techniques. J Esthet Restor Dent. 2022 Jun;34(4):670-679. doi: 10.1111/jerd.12859. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34964239.

UDC 616.314.1+ 616.314.17+616.314-77

USE OF SOFTWARE FOR DETERMINATION OF THE VOLUMES OF RESIDUAL DENTAL HARD TISSUES AFTER ENDODONTIC INTERVENTION

V.V. Fedoriuk, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Dentistry of Postgraduate Education,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID: 0009-0005-7285-7438,
Scopus ID: 58683747100,
e-mail: fedoriukvolodymyr@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6876-2533,
Scopus ID: 57195620855,
e-mail: mrozhko@ifnmu.edu.ua

Abstract. Previous studies have established that the preservation of the volume of residual hard tooth tissues (ferrule effect) affects the resistance of the restored structure to the physical and mechanical characteristics of the restoration. Existing methods for determining the volume of hard tissue defects after endodontic intervention are time-consuming and require additional laboratory steps, which complicates their use in clinical settings. Today, determining the extent of destruction of hard tooth tissues is one of the decisive indicators when choosing a direct or indirect treatment method. This is due to the fact that it is based on a differentiated approach in combination with orthopedic devices as a measure of prevention of destruction of the crown part of the teeth. This gives grounds

to consider the problem of determining the volume of the ferrule as relevant. To evaluate and develop the use of a method for determining residual tooth tissue volumes and hard tooth tissue defect volumes after endodontic intervention. In order to determine the volumes of residual hard dental tissues and the volumes of hard dental tissue defects for each group, adequate geometric models were used. Using the constructed models, mathematical calculations were performed based on their linear dimensions. The results we have substantiated the feasibility of using software to calculate the volumes of residual hard tissues of the tooth (dental ferrule) in order to adequately select the method of restoration of hard tissue defects after endodontic treatment. The application implements the method described in for calculating crown volumes for each group of teeth, as well as the method proposed in this work for calculating the volumes of residual hard tooth tissues. The value of the volumetric index of the dental ferrule calculated by the software application can serve as an additional decision-making criterion when choosing the optimal method of restoring defects in the hard tissues of the tooth after endodontic intervention. Using software, we have proposed a method for calculating the volumes of residual hard tooth tissues after endodontic intervention in clinical conditions, which allows us to improve the diagnostic

process in the presence of defects in hard tooth tissues after endodontic intervention for the selection of restoration methods. The advantages of this approach over others are the possibility of obtaining results in clinical conditions, the low cost of software, and the small error of the result. The software application has an intuitive graphical interface for entering input morphometric data, does not require any special additional skills from the user, and has no restrictions for use in clinical settings. The volume of residual hard tooth tissues calculated using the application, and in the case of morphometric data of the dental crown, also the volume index of the dental ferrule, can serve as an additional decision-making criterion when choosing the optimal method for restoring defects in hard tooth tissues after endodontic intervention. Prospects for further research the choice of the method of treatment of defects in the hard tissues of teeth after endodontic intervention is not defined in a single protocol and requires further careful study with new experimental developments of world leaders in dentistry.

Keywords: defects in the hard tissues of the tooth after endodontic intervention, volume, diagnostics, calculator, dental ferrule.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 31.03.2025 р.
Стаття прийнята до друку 08.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.86

УДК 616.379-008.64-07:616.155.3-097.37-085.225.27:577.112.385

ВПЛИВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ L-АРГІНІН-NO У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ

О.П. Хаврона¹, Л.П. Білецька¹, М.Ю. Ключшта²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра біологічної хімії, м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ортопедичної стоматології, м. Львів, Україна

ORCID ID: 0009-0002-0747-6354, Scopus ID: 38761538800, e-mail: o.khavrona@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5073-924X, Scopus ID: 56413048800, e-mail: lilua70@gmail.com

ORCID ID: 0009-0006-6960-3901, e-mail: marta.kliushta@gmail.com

Резюме. У хворих на цукровий діабет (ЦД) І типу зростає функціональна активність імунних клітин, які беруть участь у запальному процесі. Ці клітини виробляють прозапальні цитокіни, що можуть пошкоджувати ендотелій судин. Система L-Аргінін-NO відіграє ключову роль у регуляції судинного тонуусу та метаболічних процесів, включаючи інсулінову чутливість, тому метою нашої роботи було дослідити зв'язок між прозапальними цитокінами та функціонуванням системи L-Аргінін-NO у хворих ЦД І типу.

До дослідної групи увійшли 28 хворих на ЦД І типу. Рівень глікемії коливався в межах 8,4–10,3 ммоль/л. Контрольну групу склали 15 здорових осіб. У сироватці крові пацієнтів визначали концентрацію L-Аргініну, вміст стабільного метаболіту NO, активність iNOS. Рівень прозапальних цитокінів визначали імуноферментним методом (ІФА). Отримані результати обробляли статистично за допомогою програми STATISTICA 8.0.

Результати досліджень виявили у крові хворих на ЦД І типу достовірне підвищення активності iNOS на 635 %, зниження рівня L-Аргініну на 21 % та збільшення вмісту NO на 81 % відносно контролю.

Це супроводжувалось збільшенням рівня цитокінів першої лінії реагування ІЛ-1β і ФНП-α порівняно з контрольною групою на 219 % і 249 % відповідно. Цитокіни першої лінії запускали цитокіновий каскад, що призводило до зростання ІЛ-2 на 129 %, ІЛ-6 на 30 %, достовірного підвищення рівня ІЛ-8 не спостерігалось, хоча була тенденція до його зростання.

Показано, що порушення балансу між прозапальними цитокінами та функціонуванням системи L-Аргінін-NO є важливим фактором, що сприяє розвитку хронічного запального процесу та оксидативного стресу у хворих на ЦД І типу. Отримані результати вказують на необхідність розробки нових терапевтичних підходів, спрямованих на корекцію порушень цитокінового профілю та відновлення функції системи L-аргінін-NO, що може допомогти знизити рівень запалення та покращити стан пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет І типу, L-Аргінін, нітроген оксид, індукцйбельна NO-синтаза, прозапальні цитокіни.

Вступ. Основною ланкою патогенезу ЦД І типу вважається деструкція β-клітин, яка виникає через вплив зовнішніх діабетогенних факторів (віруси, інфекції), які при схильності до діабету активують імунокомпетентні клітини, збільшують синтез цитокінів, простагландинів, циклооксигенази та нітрогену оксиду [1]. ЦД І типу належить до класичних органоспецифічних аутоімунних захворювань, що перебігає з участю про- та протизапальних цитокінів, у тому числі інтерлейкінів 6, 8, 10 [2]. Для цього типу діабету характерний переважно розвиток клітинних імунних реакцій, ефектори яких, Т-лімфоцити, виконують руйнівну дію щодо β-клітин. Паралельно у цьому процесі важливу, якщо не вирішальну, роль відіграють прозапальні цитокіни активованих макрофагів і Т-лімфоцитів, а саме: ІЛ-1β, ФНП-α та ІНФ-γ. Інформація щодо участі різних видів цитокінів у розумінні патогенезу ЦД І типу у людини дотепер до кінця не з'ясована, проте літературні джерела свідчать про велике значення цитокінів, особливо у початкових механізмах розвитку ЦД І типу. На сьогоднішній день встановлено, що на ранніх етапах розвитку ЦД І типу відбувається міграція антиген залежних лейкоцитів із

крові в острівки Лангерганса, які згодом здатні місцево секретувати цілий спектр прозапальних цитокінів, що викликають апоптоз та некроз β-клітин [3]. Цитокіни відіграють роль також у більш віддалених термінах лікування ЦД І типу. Доведено їх участь у виникненні таких ускладнень як мікро- та макроангіопатії [2, 4].

Вплив прозапальних цитокінів на шляхи обміну L-Аргініну також активно вивчається і представляє великий інтерес. Згідно багаточисленних експериментальних досліджень саме ІЛ-1β розглядається як ключовий медіатор, який викликає гальмування секреції інсуліну і стимуляцію експресії гена, що кодує індукцйбельну синтазу – iNOS, яка приводить до утворення нітрогену оксиду (NO) і смерті β-клітин шляхом апоптозу [5, 6]. Існують дослідження, які підтверджують, що саме NO є одним з медіаторів, який сприяє розвитку ЦД І типу [1, 7]. Деякі інші інтерлейкіни також можуть проявляти вплив на ферменти, які залучені у шляхи обміну L-Аргініну. Зокрема, відомо, що ІЛ-8 спричиняє зростання активності аргінази і, таким чином, знижує продукцію NO [7, 8]. Прозапальні цитокіни при цукровому діабеті беруть участь як у

формуванні запальної відповіді, так і регуляції гомеостазу глюкози [9].

Однак інформація про роль прозапальних цитокінів і їх вплив на функціонування системи L-Arg-NO при ЦД I типу у людини досить обмежена і потребує подальших досліджень.

Метою статті є дослідження взаємозв'язку прозапальних цитокінів із функціонуванням системи L-Arg-NO у хворих на ЦД I типу.

Об'єкт і методи дослідження. Для дослідження використовували кров 28 чоловіків, хворих на ЦД I типу віком 30–40 років. Рівень глікемії коливався в межах 8,4–10,3 ммоль/л. Важкі супутні захворювання у пацієнтів були виключені. Групу контролю склали 15 практично здорових чоловіків цього ж віку. Забір крові у пацієнтів проводили натще вранці з ліктьової вени у кількості 5 мл при поступленні пацієнтів у стаціонар. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Нормальними значеннями вважали 3,3–5,5 ммоль/л.

У сироватці крові пацієнтів визначали: активність iNOS за методом Сумбаєва В. В., Ясинської І. М.

[10], концентрацію L-Аргініну за методом Гайда Г. З., Стасюк Н. Є. [11], вміст нітрит-аніону за методом Green LC., David AV. [12]. Визначення рівня цитокінів у сироватці крові проводили імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303» за допомогою набору фірми «БЕКТОР-БЕСТ Україна».

Результати досліджень аналізували методом варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 8.0 (Statsoft, USA). Значення представлені у вигляді середньоарифметичних чисел (M), стандартних похибок середнього (m), n – об'єм вибірки. Результати у таблицях представляли у вигляді $M \pm m$. Для порівняння середніх абсолютних величин у різних групах застосовували t-критерій Стьюдента. Різницю вважали вірогідною за $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні функціонування системи L-Аргінін-NO за умов ЦД I типу отримано результати, які представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Зміни показників у системі L-Аргінін-NO у крові хворих на ЦД I типу

Досліджувані показники	Контроль	Дослід
L-Аргінін, мкмоль/л	55,08±0,65	43,29±1,45*
NO, мкмоль/л	5,84±0,36	10,59±0,78*
iNOS, NADPH+H ⁺ /хв•г гемоглобіну	0,14±0,06	1,03±0,05*

Примітка: * $p < 0,05$

У сироватці крові хворих на ЦД I типу виявлено зниження рівня L-Аргініну на 21 % ($p < 0,05$) та підвищення вмісту NO на 81 % ($p < 0,05$), що може вказувати на зменшення пулу L-Аргініну внаслідок перетворення його по NO-синтазному шляху, оскільки він служить субстратом для синтезу NO. Слід відзначити, що L-Аргінін є субстратом не тільки для NO-синтази, але й для аргінази. За умов норми співвідношення між NO-синтазою та аргіназою забезпечує в клітинах відповідний пул L-Аргініну, який при ЦД зменшується, внаслідок зростання активності NO-синтази (в основному за рахунок iNOS) та зниження активності аргінази.

Отримане нами значне підвищення вмісту NO призводить до того, що NO втрачає свої захисні функції і виявляє вазопресивну та цитотоксичну дію. Досягаючи високих значень, NO-радикал взаємодіє з цистеїном і глутатионом з утворенням динітрозильних комплексів, що активують перекисне окиснення ліпідів, окиснення сульфгідрильних груп білків і мононітрозильних комплексів, що нейтралізують ці деструктивні процеси [13]. Крім того, NO може реагувати на молекули, що мають непарні електрони, утворюючи різновиди вільних радикалів, які здатні порушувати структуру і метаболізм ліпідів та білків у клітині. Так, NO, реагуючи з супероксидом O₂⁻, утворює пероксинітрит (ONOO⁻) – потужний оксидант із токсичними ефектами на різні молекули людського організму, включаючи ДНК [14]. Відповідно до змін у системі L-Arg-NO зростає активність NOS на 635 % за рахунок індукційної форми, яка здатна продукувати у великих кількостях NO. Підвищення активності iNOS може бути результатом експресії гена цього

ферменту, що підтверджується збільшенням внутрішньоклітинного рівня мРНК даного ензиму за умов гіперглікемії [9].

Таким чином, виявлена нами гіперпродукція NO може сприяти утворенню пероксинітриту та інших активних кисневих метаболітів, ініціації процесів перекисного окиснення ліпідів та призводить до токсичних ефектів і розвитку окиснювального стресу при ЦД I типу [15]. Крім того, на сьогодні NO вважається медіатором, який сприяє розвитку ЦД I типу, що може пояснювати його зростання за умов цієї патології [1, 7].

Хронічне запалення призводить до виникнення численних захворювань, зокрема і появи цукрового діабету. Розвиток аутоімунних процесів при ЦД I типу супроводжується запаленням острівців підшлункової залози інсулітом [16, 17], тому при проведенні дослідження враховували, що більшість реакцій при запаленні здійснюється через цитокінову систему, а оскільки цитокіни є основними медіаторами імунної відповіді, то їх співвідношення і динаміка змін дають можливість окреслити імунний статус і визначити перебіг та прогноз захворювання. Сучасні дані вказують на те, що IL-2, IL-4, IL-10 й ІНФ- γ визначають тип імунної відповіді при запаленні [18, 19].

Отримані дані вказують на неконтрольований викид прозапальних цитокінів, що сприяє формуванню хронічного запального процесу за умов розвитку ЦД I типу. Продукція цитокінів зростає при запаленні, але в той же час їх надмірна кількість може свідчити про порушення функціонування систем захи-

Таблиця 2

Вміст прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ЦД I типу

Досліджувані показники	Контроль	Дослід
ФНП- α , пг/мл	2,35 \pm 0,24	8,21 \pm 0,42*
ІЛ-1 β , пг/мл	3,66 \pm 0,62	11,71 \pm 0,69*
ІЛ-2, пг/мл	4,28 \pm 0,31	9,82 \pm 0,48*
ІЛ-6, пг/мл	7,84 \pm 0,46	10,45 \pm 0,72*
ІЛ-8, пг/мл	6,92 \pm 0,78	7,21 \pm 0,60

Примітка: * $p < 0,05$

Вміст цитокінів першої лінії реагування ІЛ-1 β і ФНП- α порівняно з контрольною групою зростає на 219 % та 249 % відповідно.

Отримане нами значне підвищення ІЛ-1 β може свідчити про активацію макрофагів, а також про можливе пригнічення функцій β -клітин або загибель їх внаслідок апоптозу. Відомо також, що цей інтерлейкін викликає пригнічення секреції інсуліну та активацію іNOS, що проявляється збільшенням кількості NO та інших вільних токсичних радикалів [20, 21], що узгоджується також з нашими дослідженнями (табл. 1). Існує пряма залежність між вмістом ІЛ-1 β у сироватці крові та інтенсивністю запальних процесів. Саме тому величина його показника може слугувати прогностичним критерієм запального процесу [5, 19]. Інтерлейкін-1 β є медіатором неспецифічної дії, який залучається до захисної реакції організму одним з перших та ініціює синтез інших прозапальних цитокінів, зокрема ФНП- α та ІЛ-6 [22].

Системне зростання прозапальної активності у хворих на цукровий діабет пов'язане із зростанням концентрації ФНП- α в сироватці крові, який вважається одним з первинних медіаторів у патогенезі різних патологічних процесів. Біологічні ефекти ФНП- α можуть бути як захисними, так і такими, що надають шкоди, залежно від взаємодії з іншими цитокінами та клітинного оточення [18]. Це узгоджується з нашими дослідженнями, які показують підвищення вмісту ФНП- α на 249 %, що є характерним для гострої фази запалення, коли на ранній стадії проходить деструкція β -клітин і відображає пік аутоімунного процесу, який відбувається у підшлунковій залозі [23, 24].

Значне зростання цитокінів першої лінії реагування – ІЛ-1 β і ФНП- α запускає цитокіновий каскад і сприяє викиду інших прозапальних цитокінів, що ми і спостерігали у нашому дослідженні. Встановлено зростання вмісту ІЛ-2 на 129 %, ІЛ-6 на 30 %, вміст ІЛ-8 достовірно не підвищувався, спостерігалася лише тенденція до його зростання.

ІЛ-1 є центральним медіатором імунної відповіді, який здатний активувати Т- та В-лімфоцити, сприяє міграції лімфоцитів у вогнище запалення та синтезу імунорегуляторного ІЛ-2, який, у свою чергу, стимулює проліферацію Т-лімфоцитів, ріст та диференціацію В-клітин, перетворюючи їх в антитілоутворювальні клітини, викликаючи потужну стимуляцію імунітету. Значне зростання вмісту прозапального ІЛ-2, може свідчити про інтенсивність запальних та імунних процесів, які супроводжують розвиток цукрового діабету і може вважатися адекватною відповіддю організму [1, 3, 19].

ІЛ-6 – мультифункціональний цитокін, який опосередковує запальну відповідь. Вміст цього

цитокіну корелює з функціональним станом хворого. Також відомо, що ІЛ-6 відіграє основну роль в апоптозі, особливо при сумісній дії з іншими цитокінами [22, 25]. Зростання вмісту ІЛ-6, яке ми спостерігали у хворих на ЦД I типу може бути наслідком дефіциту інсуліну, гіперглікемії, а також збільшенням процесів пероксидації ліпідів та білків, які здатні індукувати синтез цитокінів сімейства ІЛ-6, і на пряму залежить від збільшення вмісту ФНП- α і ІЛ-1 β [22], що корелює з отриманими нами результатами. Літературні джерела підтверджують, що за декілька років до проявів цукрового діабету зафіксовано підвищений рівень циркулюючого ІЛ-6. Це дає можливість припустити, що підвищення концентрації ІЛ-6 може бути раннім маркером розвитку цукрового діабету [25]. Крім того, відомо, що ІЛ-6 може проявляти протизапальну дію шляхом блокування утворення ІЛ-1 β і ФНП- α [19], проте збільшення його вмісту, показане у наших дослідженнях, виявилось недостатнім для впливу на ці цитокіни в патогенезі розвитку ЦД I типу [8].

Згідно літературних даних впливає, що ІЛ-8 різноспрямовано впливає на активацію та функціонування різних Т-клітинних популяцій – на периферії може пригнічувати розвиток надлишкових Т-клітинних реакцій, а також може сприяти розвитку адаптивних Т-клітинних процесів, які формують імунну пам'ять. ІЛ-8 у наших дослідженнях достовірно не підвищувався, спостерігалася лише тенденція до його зростання (табл. 2). Проте, враховуючи результати інших науковців, цей інтерлейкін є інгібітором синтезу NO, а у нашому дослідженні ми спостерігали зростання вмісту цього газового медіатора (табл. 1), тому такі результати представляються цілком логічними. Відомо також, що підвищення вмісту ІЛ-8 у крові часто передують розвитку атеросклерозу та серцево-судинним захворюванням [4, 18], тому можемо допустити, що цей інтерлейкін відіграє більшу роль у патогенезі ЦД II типу або ж розвитку ускладнень ЦД I типу [23, 26].

Отже, отримані результати розширюють уявлення про патогенез ЦД I типу і дозволяють припустити, що подальше вивчення вмісту цитокінів та їх вплив на метаболічні процеси в організмі людини дасть можливість знайти нові методи профілактики й лікування ЦД I типу та запобігти розвитку його ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи показують важливість подальших досліджень патогенезу ЦД I типу, зокрема впливу інших прозапальних та протизапальних цитокінів, а також їх рецепторів на метаболічні процеси в організмі людини за умов цієї патології.

Висновки.

1. Прозапальні цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі ЦД I типу в людини. Значне зростання їх вмісту свідчить про те, що імунна система залишається у довготривалому запальному стані.
2. Збільшення вмісту найважливіших цитокінів першої лінії реагування сприяє викиданню вторинних цитокінів та активації біорегуляторних ферментних систем, у тому числі й системи L-Аргінін-NO.
3. Підтверджено прямий зв'язок між зростанням продукції ІЛ-1 β і ФІН- α та збільшенням концентрації нітрогену оксиду, що призводить до апоптозу β -клітин.
4. Показано, що збільшення ІЛ-6 є недостатнім для пригнічення синтезу ІЛ-1 β та ФІН- α , їх впливу на розвиток даної патології.
5. Встановлено, що за умов ЦД I типу ІЛ-8 не здатний проявляти інгібуючу дію на продукцію NO.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References.

1. Rodriguez-Calvo T, Richardson SJ, Pugliese A. Pancreas Pathology During the Natural History of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018; 18(11):124. DOI: 10.1007/s11892-018-1084-3
2. Shchurko M, Lapovets N, Lapovets L, Akimova V, Bashta H, Lebed G, Martianova O, Stepas Yu, Pysarenko Ye, Bojkiv N. Cytokine profile and C-reactive protein level in patients with ischemic heart disease on the background of metabolic syndrome. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2021; 28(2):121-125. (SJR 0,15). DOI: 10.46389/rjd-2021-1019
3. Kaminitz A, Ash S, Askenasy N. Neutralization Versus Reinforcement of Proinflammatory Cytokines to Arrest Autoimmunity in Type 1 Diabetes. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 52(3):460-472. DOI: 10.1007/s12016-016-8587-y
4. Collier JJ, Sparer TE, Karlstad MD, Burke SJ. Pancreatic islet inflammation: an emerging role for chemokines. *J Mol Endocrinol.* 2017; 59(1):R33-R46. DOI: 10.1530/JME-17-0042
5. Jhuma KA, Giasuddin AS, Hossain MS. Status of Serum Pro inflammatory Cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α) and Anti-inflammatory Cytokines (IL-4, IL-10, IL-13) in Newly Diagnosed Bangladeshi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Mymensingh Med J.* 2023; 32(4):1149-1155. PMID: 37777914
6. Cieślak M, Wojtczak A, Cieślak M. Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the diabetes treatment. *Acta Biochim Pol.* 2015; 62(1):15-21. DOI: 10.18388/abp.2014_853
7. Boarescu PM, Boarescu I, Pop RM, Roşian ŞH, Boşan IC, Rus V, Mada RO, Popa ID, Neagu N, Bulboacă AE, Buzoianu AD, Bolboacă SD. Evaluation of Oxidative Stress Biomarkers, Pro-Inflammatory Cytokines, and Histological Changes in Experimental Hypertension, Dyslipidemia, and Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(3):1438.
8. Lynnyk OM, Osadcha OI, Kozynets HP, Yanchiy IR, Shmatova OO, Boiarska GM. Features of the immune response formation to thermal trauma. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2021; 67(6):32-39. DOI: 10.15407/fz67.06.032
9. Ratter JM, Rooijackers HM, Tack CJ, Hijmans AG, Netea MG, de Galan BE, Stienstra R. Proinflammatory Effects of Hypoglycemia in Humans With or Without Diabetes. *Diabetes.* 2017; 66(4):1052-1061. DOI: 10.2337/db16-1091
10. Sumbayev VV, Yasinska IM. Aktivnist sustazy oksydu azoty za vplyvy DDT ta genisteiny. *Visnik Odeskogo derzhavnogo universytetu.* 2000;5(1):41-45.
11. Gayda GZ, Stasyuk NE, Gonchar MV. Metodu analyzy L-Argininy. *Biotechnologia acta.* 2014;7(1):31-39. DOI: 10.15407/biotech7.01.031
12. Green LC, David AW. Analysis of nitrate, nitrite and (15N) nitrate in biological fluids. *Anal. Biochem.* 1982; 126:131-138.
13. Prolo C, Piacenza L, Radi R. Peroxynitrite: a multifaceted oxidizing and nitrating metabolite. *Curr Opin Chem Biol.* 2024; 80:102459. DOI: 10.1016/j.cbpa.2024.102459
14. Piacenza L, Zeida A, Trujillo M, Radi R. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite. *Physiol Rev.* 2022; 102(4):1881-1906.
15. Sirman YV, Savvitskyi IV, Preys NI. Zmini aktivnosti indutsibelnoyi sintazy oksydu azoty pri eksperimentalniy diabetichniy retinopatiyi ta sposobah yiyi korektsiyi. *Aktualni problemu sychasnoi medycyny.* 2021; 3(75):208-214. DOI: 10.31718/2077-1096.21.3.208
16. Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, Wasserfall C, Schatz DA, Pugliese A, Atkinson MA. Insulinitis and β -Cell Mass in the Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2016; 65(3):719-31. DOI: 10.2337/db15-0779
17. Smeets S, De Paep DL, Stangé G, Verhaeghen K, Van der Auwera B, Keymeulen B, Weets I, Ling Z, In't Veld P, Gorus F. Insulinitis in the pancreas of non-diabetic organ donors under age 25 years with multiple circulating autoantibodies against islet cell antigens. *Virchows Arch.* 2021; 479(2):295-304. DOI: 10.1007/s00428-021-03055-z
18. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2016; 86:100-109. DOI: 10.1016/j.cyto
19. Kozynets HP, Osadcha OI, Lynnyk OM, Zhernov OA. Osoblivosti formuvannya sistemnoyi zapalnoyi vidpovidi u patsiyentiv u gostrij period opikovoyi hvorobi. *Ukrainskui medichnui chasopis.* 2022; 3(149):1-5.
20. Boraschi D. What Is IL-1 for? The Functions of Interleukin 1. Across Evolution. *Front Immunol.* 2022; 13:872155. DOI: 10.3389/fimmu.2022.872155
21. Burke SJ, Updegraff BL, Bellich RM, Goff MR, Lu D, Minkin SC Jr, Karlstad MD, Collier JJ. Regulation of iNOS gene transcription by IL-1 β and IFN- γ requires a coactivator exchange mechanism. *Mol Endocrinol.* 2013; 27(10):1724-42.
22. Dhamodharan U, Viswanathan V, Krishnamoorthy E, Rajaram R, Aravindhan V. Genetic association of IL-6, TNF- α and SDF-1 polymorphisms with serum

- cytokine levels in diabetic foot ulcer. *Gene*. 2015; 565(1):62-7. DOI: 10.1016/j.gene
23. Kyiak Y, Fartushok N, Onyschuk Y, Fedevych Y, Bashta G. Profile of proinflammatory cytokines in type 1 diabetes mellitus, *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2012; 58(5):65-69. DOI: 10.15407/fz58.05.065
 24. Rutman AK, Negi S, Gasparrini M, Hasilo CP, Tchervenkov J, Paraskevas S. Immune Response to Extracellular Vesicles From Human Islets of Langerhans in Patients With Type 1 Diabetes. *Endocrinology*. 2018; 159(11):3834-3847. DOI: 10.1210/en.2018-00649
 25. Brock C, Hansen CS, Karmisholt J, Møller HJ, Juhl A, Farmer AD, Drewes AM, Riahi S, Lervang HH, Jakobsen PE, Brock B. Liraglutide treatment reduced interleukin-6 in adults with type 1 diabetes but did not improve established autonomic or polyneuropathy. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(11):2512-2523. DOI: 10.1111/bcp.14063
 26. Sheikh-Ahmad M, Nakhleh A, Riskin A, Yovanovich E, Chen-Konak L, Reut M, Saiegh L. The correlation between testosterone, inflammation and cytokine status in type-2 diabetes men. *Andrologia*. 2022; 54(10):e14526. DOI: 10.1111/and.14526

UDC 616.379-008.64-07:616.155.3-097.37-085.225.27:577.112.385

THE IMPACT OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES ON THE FUNCTIONING OF THE L-ARGININE-NO SYSTEM IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O.P. Khavrona¹, L.P. Biletska¹, M.Yu. Kliushta²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Biochemistry, Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Orthopedic Dentistry, Lviv, Ukraine, ORCID ID: 0009-0002-0747-6354?

Scopus ID: 38761538800,

e-mail: o.khavrona@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5073-924X

Scopus ID: 56413048800,

e-mail: lilua70@gmail.com

ORCID ID:0009-0006-6960-3901,

e-mail: marta.kliushta@gmail.com

Abstract. Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disorder associated with a systemic inflammatory response, in which pro-inflammatory cytokines play a key role in the pathogenesis. These cytokines, such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6, contribute to chronic inflammation, which exacerbates tissue damage. The L-Arginine-NO (Nitric Oxide) system is essential for various physiological functions, including vasodilation, immune regulation, and insulin sensitivity. However, chronic inflammation, driven by elevated levels of pro-inflammatory cytokines, can impair the functioning of the L-Arginine-NO system, potentially leading to complications such as endothelial dysfunction.

The aim of this study is to investigate the relationship between proinflammatory cytokines and the functioning of the L-Arginine-NO system in patients diagnosed with type 1 diabetes.

The research group included 28 patients with insulin-dependent diabetes. The mean age of all patients was between 30 and 40 years. The glycemie level (sugar in blood) ranged from 8.4 to 10.3 mmol/l. The control group included 15 healthy persons. Blood for biochemical research was taken from the ulnar vein at the first day of the hospital stay. The concentration of L-Arginine was determined using the T.L. Aleynikov method. Maintenance of the stability of metabolite NO₂ - was defined by the method of Green L.C., David A.V. Activity of NO-synthase determined by the method of Sumbaeva V.V., Jasin-ska I.M. The pro-inflammatory cytokine levels in the blood serum were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The received results were processed statistically based on the method of variance statistics with the help of the STATISTICA 8.0 program (Statsoft, USA).

In the blood serum of patients with type 1 diabetes mellitus, an increase in the activity of the inducible form of NOS was found by 635 %, leading to a decrease in L-Arginine levels by 21 % and a significant increase in NO content by 81 %. At high levels, the NO radical can react with molecules that have unpaired electrons, such as by interacting with the superoxide anion O²⁻, forming the potent oxidant peroxynitrite (ONOO⁻), which contributes to the development of oxidative stress and the formation of a chronic inflammatory process.

This was confirmed by the increase in the levels of first-line response cytokines IL-1 β and TNF- α compared to the control group by 219 % and 249 %, respectively. The significant increase in first-line cytokines triggers the cytokine cascade. An increase in IL-2 levels by 129 %, IL-6 by 30 %, and no significant increase in IL-8 levels was observed, although there was a tendency for it to rise. It is known that IL-2, IL-6, IL-8, and IFN- γ determine the type of immune response during inflammation. The obtained data indicate an uncontrolled release of pro-inflammatory cytokines, suggesting the formation of a chronic inflammatory process in the context of type 1 diabetes mellitus development.

It has been shown that the disruption of the balance between pro-inflammatory cytokines and the L-Arginine-NO metabolism is an important factor contributing to the development of chronic inflammatory processes and oxidative stress in patients with type 1 diabetes. The obtained data highlight the need for the development of new therapeutic approaches aimed at correcting cytokine profile disturbances and restoring the function of the L-ARG-NO system, which could help reduce the inflammatory process and improve the condition of patients with type 1 diabetes.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, L-Arginine, Nitric Oxide, NO-synthase, pro-inflammatory cytokines.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 24.02.2025 р.

Стаття прийнята до друку 01.06.2025 р.

МЕДИЧНА ОСВІТА

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.91
УДК 378.147:615:14.253

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІН «ЕТИКА ТА ДЕОНТОЛОГІЯ У ФАРМАЦІЇ» ТА «ВСТУП У ФАРМАЦІЮ» У ПІДГОТОВЦІ МАЙБУТНІХ ФАРМАЦЕВТІВ

І.П. Стечишин, Л.І. Будняк, С.Б. Чернецька

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, м. Тернопіль, Україна

ORCID: 0000-0002-5360-2780, Scopus ID: 57207840450, e-mail: stechyshyn@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-4869-1344, Scopus ID: 57211323941, e-mail: stoyko_li@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-5621-9584, Scopus ID: 59519383100, e-mail: chernetska_sb@tdmu.edu.ua

Резюме. Фармацевтична діяльність є невід'ємною складовою системи охорони здоров'я. Важливим аспектом цієї діяльності є дотримання етичних норм, професійної відповідальності та належної фармацевтичної практики. Формування цих навичок у майбутніх фармацевтів розпочинається з вивчення дисциплін «Вступ у фармацію» та «Етика та деонтологія у фармації». Тому метою роботи був аналіз значення, основних положень, ролі у формуванні професійної компетентності майбутніх фармацевтів та особливості викладання дисциплін «Етика та деонтологія у фармації» та «Вступ у фармацію» на курсі управління та економіки фармації для здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету ТНМУ.

Фармацевтична професія ґрунтується на знаннях з різних дисциплін, включаючи нормативно-правове регулювання, організацію роботи аптечних закладів та комунікацію з пацієнтами. Однією з ключових складових навчального процесу є ознайомлення з історією розвитку фармації, сучасними тенденціями галузі та основними етичними принципами професійної діяльності. Вивчення цих аспектів сприяє підготовці висококваліфікованих спеціалістів.

Дисципліни «Вступ у фармацію» та «Етика та деонтологія у фармації» сприяють формуванню у здобувачів вищої освіти розуміння етичних норм, нормативно-правового регулювання, професійної комунікації та особливостей фармацевтичної діяльності. Важливе місце займає формування знань про сучасні стандарти розробки лікарських засобів, їх виробництво та шляхи впровадження на фармацевтичний ринок. Недостатня обізнаність про наслідки непрофесійних дій або бездіяльності у майбутній професійній діяльності зумовлює низьку мотивацію до вивчення дисциплін «Вступ у фармацію» та «Етика та деонтологія у фармації». Саме тому інтеграція практичних кейсів, ситуаційних завдань та аналізу реальних прикладів сприяє більш ефективному засвоєнню матеріалу.

Викладання дисциплін «Вступ у фармацію» та «Етика та деонтологія у фармації» відіграє ключову роль у підготовці майбутніх фармацевтів, забезпечуючи формування професійних компетентностей.

Ключові слова: «Етика та деонтологія у фармації», «Вступ у фармацію», фармацевтична освіта, професійна компетентність, фармацевтична етика, фармацевтична розробка.

Вступ. Протягом століть фармацевт виступає посередником між лікарем та хворим, виконуючи важливу соціальну функцію. Взаємовідносини між фармацевтом/асистентом фармацевта і пацієнтом ґрунтуються на етичних принципах, серед яких найважливішим є загальновідомий принцип – «Primum non nocere» («Передусім – не нашкодь») [1]. Він має велике значення, оскільки охоплює сферу моральної відповідальності фармацевтичних працівників. Варто зазначити, що недостатньо знати, яких моральних цінностей варто дотримуватись, але й необхідно застосовувати їх у своїй практичній діяльності.

Орієнтиром у практичній діяльності фармацевта та асистента фармацевта виступає Етичний Кодекс фармацевтичних працівників і низка міжнародних документів. Саме Кодекс є набором етичних норм, що визначають стандарти поведінки. Документи такого типу акцентують увагу на тому, що взаєморозуміння та співпраця повинні ґрунтуватися на

ключових моральних цінностях та відповідальних діях людей. У сфері фармацевтичної етики Кодекс є одним з основних інструментів, що використовується для гармонізації поведінки та ставлення фармацевтів/асистентів фармацевтів. Прояв ефективної реалізації етичних принципів у фармацевтичній діяльності передбачає забезпечення пацієнтів безпечними лікарськими засобами та ведення відповідної комунікації. Отже, справа не лише в тому, щоб досягнути максимально можливого прибутку від ділових операцій, але, перш за все, звернути увагу на те, яким чином він досягається, чи не порушено при цьому права пацієнта.

Мета дослідження – проаналізувати значення, основні положення, роль у формуванні професійної компетентності майбутніх фармацевтів та особливості викладання дисциплін «Етика та деонтологія у фармації» та «Вступ у фармацію» на курсі управління та економіки фармації для здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету

Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Об'єкт дослідження – освітній процес підготовки здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» (відповідно до оновленої класифікації – І8 «Фармація») щодо формування професійних компетентностей у межах вивчення дисциплін «Етика та деонтологія у фармації» та «Вступ у фармацію».

Методи дослідження включали аналіз нормативно-правових документів, вивчення освітніх програм і робочих навчальних планів, порівняльний аналіз змісту дисциплін, аналіз педагогічного досвіду викладачів кафедри управління та економіки фармації, узагальнення результатів застосування інтерактивних форм навчання та спостереження за рівнем залученості здобувачів вищої освіти у навчальний процес та оцінювання рівня засвоєння матеріалу.

Результати дослідження та їх обговорення.

З метою ґрунтовного аналізу ефективності викладання дисциплін «Вступ у фармацію» та «Етика та деонтологія у фармації» у підготовці здобувачів вищої освіти спеціальності «Фармація» було проведено комплексне вивчення змістового наповнення освітніх програм, типових навчальних планів, методичних матеріалів, практики впровадження інтерактивних методів навчання та педагогічного досвіду викладачів. Особливу увагу було приділено нормативному, організаційному та етичному підґрунтя викладання даних дисциплін, їхньому змістовому наповненню, відповідності сучасним викликам фармацевтичної практики та їх ролі у формуванні фахових компетентностей здобувачів вищої освіти.

Також було здійснено аналіз джерел літератури, професійних кодексів та положень, що регламентують морально-етичну складову фармацевтичної діяльності, з метою оцінки рівня інтеграції цих знань у навчальний процес. Урахування соціальних та освітніх змін, зумовлених пандемією, війною і цифровізацією освіти, дало змогу комплексно охарактеризувати змістове та методичне наповнення дисциплін через призму сучасних потреб професійної підготовки майбутнього фармацевта.

Як і кожна професійна спільнота, фармацевтична має набутий практикою кодекс правил, який по праву називають малою професійною Конституцією. Кодекс містить 10 розділів та 39 статей, де відображено якими повинні бути взаємовідносини між фармацевтом та пацієнтом, лікарем та колегою. Окремі розділи присвячені ролі фармацевта в сучасному суспільстві, шанобливому ставленні до обраної професії, роботі із фармацевтичною інформацією в умовах наукового прогресу, а також наслідкам недотримання та порушення фармацевтичними працівниками Кодексу [2].

Здавалося, що всі аспекти вже обговорені, та цих правил зовсім не складно дотримуватись. Але в гонитві за прибутком, фармацевт часто стає заручником матеріальної вигоди та забуває про моральну відповідальність, яка покладена на нього обраною професією. Із джерел літератури дізнаємося про соціологічне дослідження, де чверть опитаних помічала невдоволене обличчя фармацевта, а менше

половини відзначили недобррозичливі відповіді та, навіть, небажання толерантно відповідати на запитання пацієнтів [3].

У час великих викликів потрібно пам'ятати, що безумовною основою побудови етичних відносин між фармацевтом та пацієнтом є людська гідність, а професійна підготовка майбутнього спеціаліста починається з вивчення фундаментальних аспектів фармацевтичної діяльності, що закладені у дисципліні «Вступ у фармацію». За таким принципом кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків (курс управління та економіки фармації) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України розпочинає підготовку майбутніх спеціалістів уже з першого курсу.

Здобувачі вищої освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» (відповідно до оновленої класифікації – І «Охорона здоров'я та соціальне забезпечення»), спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» (відповідно до оновленої класифікації – І8 «Фармація»), спеціалізації 226.01 «Фармація», освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр» денної форми навчання (ДФН) у І семестрі опановують дисципліну «Вступ у фармацію», що спрямована на формування комплексу знань та вмінь, необхідних для виконання професійних функцій фармацевта. Вона передбачає ознайомлення здобувачів вищої освіти з історією становлення та розвитку фармації й аптечної справи, організацією забезпечення населення лікарськими засобами та іншими товарами аптечного асортименту, їх зберіганням, основами належної фармацевтичної практики, вимогами техніки безпеки та санітарно-протиепідемічного режиму, етапами створення лікарського засобу (шлях від розробки до пацієнта) [4].

Відповідно до навчального плану та типової робочої програми дисципліна «Вступ у фармацію» передбачає 3 кредити – 90 годин, з яких на курс управління та економіки фармації виділено 4 години лекцій, по 4 години семінарських та практичних занять, 6 годин самостійної роботи.

Зазвичай викладачі читали лекції з мультимедійним супроводом у лекційних аудиторіях. На жаль, із початком пандемії та по сьогоднішній день, в умовах війни, лекції читають із використанням платформи Microsoft Teams. У відкритій системі управління навчанням Moodle розміщено матеріали підготовки до лекцій, презентації лекцій та відеолекції, що дозволяють якісно підготуватись до лекцій та активно дискутувати.

На практичних, семінарських заняттях та лекціях розглядаються сучасні тенденції розвитку фармацевтичної галузі, включаючи вплив інновацій та регуляторних змін; розробка лікарських засобів [5], зокрема новітні методи молекулярної фармації та біотехнології; створення лікарського засобу, його шлях від розробки до пацієнта, що охоплює всі етапи; аптека як заклад охорони здоров'я, її функції та роль фармацевта у раціональній фармакотерапії; організація фармацевтичного забезпечення населення, що включає державне регулювання; організація забезпечення населення лікарськими засобами та іншими товарами аптечного асортименту, зокрема управління запасами; контроль якості лікарських засобів, що передбачає

стандарти якості, вимоги до зберігання та реалізації лікарських засобів згідно з чинним законодавством.

Надалі, навчаючись на I курсі у II семестрі, здобувачі вищої освіти вивчають дисципліну «Етика та деонтологія у фармації», що дозволяє поглибити розуміння морально-етичних аспектів майбутньої професії.

Згідно з навчальним планом та типовою робочою програмою [6] ця дисципліна передбачає 90 годин (3 кредити), з яких 10 годин лекцій, 30 годин семінарських занять, 50 годин самостійної роботи. Здобувачі вищої освіти заочної форми навчання (ЗФН) вивчають також дисципліну «Етика та деонтологія у фармації» на I курсі, але у I семестрі. Згідно робочого навчального плану здобувачі вищої освіти мають лише одне практичне заняття (6 годин), 84 години – самостійна робота, що займає ліву частку виділених годин на дисципліну. «Етика та деонтологія у фармації» включає два розділи:

- розділ 1. Етичні, біоетичні та деонтологічні аспекти – складові моральності фармацевтичних працівників;

- розділ 2. Етичні, біоетичні та деонтологічні основи взаємодії суб'єктів на фармацевтичному ринку.

При вивченні розділу 1 здобувачі вищої освіти ДФН ознайомлюються з професійною етикою та професійною моральністю фармацевтичних працівників, етичними аспектами та регулюванням фармацевтичної практики, основами професійних комунікацій, етикою та комунікаціями в професійній діяльності фармацевтичних працівників, морально-психологічним кліматом, що має бути в колективі, методами стимулювання роботи фармацевтичних працівників, біоетикою. З цією інформацією здобувачі вищої освіти ознайомлюються на 3 лекціях, 9 семінарських заняттях, а також самостійно, виконуючи завдання, винесені на самостійну роботу.

При вивченні розділу 2 здобувачі вищої освіти ДФН ознайомлюються з етичними та біоетичними принципами просування лікарських засобів на фармацевтичний ринок, етичними аспектами керівництва трудовими колективами у фармацевтичних організаціях, бізнес-етикою, правами та відповідальністю фармацевтичного працівника, ятрогенними захворюваннями і помилками фармацевтів, попередженням помилок фармацевтів, етичними принципами при самостійному лікуванні безрецептурними лікарськими засобами. Дану інформацію здобувачі вищої освіти опановують на 2 лекціях, 6 семінарських заняттях, а також самостійно, виконуючи завдання, передбачені для самостійної роботи [7].

По завершенню вивчення дисципліни «Етика та деонтологія у фармації» оцінювання успішності проводиться у формі заліку.

Для здобувачів ДФН згідно навчального плану передбачено 15 семінарських занять, методичні вказівки, матеріали підготовки та відеоматеріал до яких розміщено у Moodle. Заняття тривають 2 години та передбачають максимальну залученість до обговорення різних аспектів майбутньої професійної діяльності. Для закріплення теоретичних знань здобувачами вищої освіти викладачі використовують

ситуаційні завдання та інтерактивні ігри, які проводять у навчальній аудиторії або навчальній аптеці, що дозволяє здобувачам зануритися в реальні робочі умови.

Для здобувачів вищої освіти ЗФН передбачено одне практичне заняття, що включає такі структурні частини: організаційна частина – до 5 хв., вхідний контроль знань – 10 хв., практична робота – 2 год., семінарське обговорення – 90 хв., перевірка вихідного рівня знань (проводиться шляхом тестування та відповідей на конструктивні теоретичні запитання) – 45 хв. Для здобувачів ЗФН навчальні матеріали знаходяться також на електронній платформі Moodle, але практичні заняття проводяться із використанням платформи Microsoft Teams.

На вхідному контролі знань визначається рівень підготовки здобувачів вищої освіти до заняття, а також виявляються прогалини у знаннях, на які потрібно звернути особливу увагу під час навчального процесу. Як показує практика, застосування інтерактивних методів навчання сприяє підвищенню залученості здобувачів до навчального процесу [8-10]. Розвиток критичного мислення та обговорення помилок сприяють набуттю здобувачами вищої освіти безцінного досвіду самовдосконалення, аналізу та ефективної командної роботи.

Заняття завершується виставленням оцінок за дванадцятибальною шкалою.

Важливу роль відіграє оцінювання індивідуальної роботи, результати якої додають до розрахованого середнього балу успішності з практичних і семінарських занять та впливають на підсумкову оцінку за результатами заліку. Індивідуальна робота передбачає розробку кросвордів із відповідних розділів навчальної дисципліни, підбір відео- та аудіоматеріалів або підготовку реферату за різними темами дисципліни, створення презентації, запис підкастів з відповідної теми чи розділу навчальної дисципліни, збір зразків упаковок товарів аптечного асортименту для навчальної аптеки, підготовку аналітичних оглядів діяльності фармацевтичних компаній, участь у роботі наукових форумів у форматі усної доповіді, постерної доповіді, публікації статті для висвітлення досліджень щодо відповідних розділів навчальної дисципліни.

Вивчення дисциплін «Етика та деонтологія у фармації» та «Вступ у фармацію» на курсі управління та економіки фармації забезпечує набуття здобувачами вищої освіти загальних та фахових компетентностей, програмних результатів навчання [11, 12].

Теми, що винесені на опрацювання здобувачами вищої освіти із дисципліни «Вступ у фармацію» забезпечують формування ключових фахових компетентностей, зокрема ФК01, ФК03, ФК04, ФК06 та ФК11. Вони сприяють розвитку здатності інтегрувати знання та розв'язувати складні завдання фармації, адаптуватися до нових умов у професійній діяльності, ефективно комунікувати із фахівцями та пацієнтами, проводити санітарно-просвітницьку роботу, а також забезпечувати належне зберігання і контроль якості лікарських засобів відповідно до вимог Належної практики зберігання та чинного законодавства України.

Теми занять, які запропоновані здобувачам на дисципліні «Етика та деонтологія у фармації», формують основу однієї з ключових фахових компетентностей (ФК 3), що передбачає здатність до професійної комунікації відповідно до принципів фармацевтичної етики та деонтології, дотримання морально-етичних норм, а також здійснення професійної діяльності на основі нормативно-правових актів України та рекомендацій належних фармацевтичних практик [13, 14].

З огляду на виклики сучасного світу, майбутньому фармацевту першочергово необхідно розвивати навички соціальної взаємодії як із споживачами, так і в професійному колективі, здатність до самостійного пошуку та критичного аналізу інформації з подальшим її якісним використанням.

Висновки:

1. Дисципліни «Вступ у фармацію» та «Етика та деонтологія у фармації» сприяють формуванню у здобувачів вищої освіти розуміння етичних норм, нормативно-правового регулювання, професійної комунікації та особливостей фармацевтичної діяльності. Важливе місце займає формування знань про сучасні стандарти розробки лікарських засобів, їх виробництво, контроль якості та шляхи впровадження на ринок.

2. Недостатня обізнаність про наслідки непрофесійних дій або бездіяльності у майбутній професійній діяльності зумовлює низьку мотивацію до вивчення дисциплін «Вступ у фармацію» та «Етика та деонтологія у фармації». Саме тому інтеграція практичних кейсів, ситуаційних завдань та аналізу реальних прикладів сприяє більш ефективному засвоєнню матеріалу.

3. Викладання дисциплін «Вступ у фармацію» та «Етика та деонтологія у фармації» відіграє ключову роль у підготовці майбутніх фармацевтів, забезпечуючи формування професійних компетентностей, зокрема щодо етичних аспектів фармацевтичної діяльності, дотримання морально-етичних норм, комунікації з пацієнтами та фахівцями, а також впровадження принципів фармацевтичної етики у професійну практику.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

- Osvita.ua. [Internet]. Pryntsyp "ne nashkod" yak odyn z osnovnykh pryntsypiv bioetyky; [tsytovano 2025 Lut 3]. [Ukrainian]. Rezhym dostupu: <https://osvita.ua/vnz/reports/culture/11214/>
- Kodeks: Etychnyi kodeks farmatsevychnykh pratsivnykiv Ukrainy. Kharkiv: NFaU: Zoloti storinky. 2010. 16 p. [Ukrainian].
- Apteka.ua. [Internet]. Etychnyi kodeks farmatsevtva: rol, znachennia, aktualnist. [tsytovano 2025 Lut 3]. [Ukrainian]. <https://www.apteka.ua/article/657951>
- Smetanina KI. Vstup u farmatsiiu: konspekt lektsii. Lutsk: Zavzhdy Poruch. 2022. 126 p. [Ukrainian].
- Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8): nastanova 42-3.0:2011. Derzhavna sluzhba Ukrainy z likarskykh zasobiv. [Internet]. 2011 [tsytovano 2025 Lut 3]; 15 s. [Ukrainian]. <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/13.->

%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-42-3.0-2011.pdf.

- Ternopil National Medical University. [Internet]. Moodle platform: course materials. [tsytovano 2025 Lut 3]. [Ukrainian]. <https://moodle.tdmu.edu.ua/mod/folder/view.php?id=338105>.
- Smetanina KI. Etyka i deontolohiia u farmatsii: konspekt lektsii. Lutsk: Zavzhdy Poruch. 2021. 60 p. [Ukrainian].
- Stechyshyn IP, Denys AI. Rol interaktyvnykh metodiv v optymizatsii protsesu vykladannia dystsypliny «Etyka ta deontolohiia u farmatsii». Medychna osvita. 2020; (4):103-106. [Ukrainian]. DOI: 10.11603/me.2414-5998.2019.4.10867
- Antiushko DP, Volodavchuk VS, Sienohonova LI, Sych TV. Interaktyvni metody navchannia u vyshchii shkoli: monohrafiia. Kharkiv: Vydavnytstvo Ivanchenka IS. 2022. 189 p. [Ukrainian].
- Bashkir OI. Aktyvni y interaktyvni metody navchannia u vyshchii shkoli. Pedahohika ta psykholohiia. 2018; (60):33-44. [Ukrainian]. DOI: 10.5281/zenodo.2539319
- Dubkovetska I. Rozvytok profesiinoi kompetentnosti maibutnykh medychnykh pratsivnykiv v umovakh yevrointehruvannia. Osvitni obrii. 2020; 50(1):154-159. [Ukrainian]. DOI: 10.11603/me.2414-5998.2019.4.10867
- Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy. Standart vyshchoi osvity: 226 "Farmatsiia, promyslova farmatsiia" (mahistr) [Internet]. 2024; [tsytovano 2025 Lut 3]. <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/sites/1/vishcha-osvita/zatverdzeni%20standarty/2024/30-10-2024/226-farmatsiia-promyslova-farmatsiia-mahistr-1540-vid-29-10-2024.pdf>
- Moskalenko VF, Nizhenkovska IV, Velchynska OV. Formuvannia profesiinoi kompetentnosti maibutnoho farmatsevtva v umovakh kredytno-modulnoi systemy osvity. Medychna osvita. 2013; (2):85-87. [Ukrainian]. DOI: 10.11603/me.v0i2.880
- Koniashyna IB. Profesiina kompetentnist yak faktor formuvannia konkurentospromozhnosti maibutnykh fakhivtsiv farmatsevtiv. Naukovi zapysky. Seriia: Pedahohichni nauky [Internet]. 2018; (161):205-209. [Ukrainian]. Rezhym dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nz_p_2018_161_43

UDC 378.147:615:14.253

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE TEACHING OF THE DISCIPLINES «ETHICS AND DEONTOLOGY IN PHARMACY» AND «INTRODUCTION TO PHARMACY» IN THE TRAINING OF FUTURE PHARMACISTS

I.P. Stechyshyn, L.I. Budniak, S.B. Chernetska

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, Ternopil, Ukraine

ORCID: 0000-0002-5360-2780,

Scopus ID: 57207840450,

e-mail: stechyshyn@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-4869-1344,
Scopus ID: 57211323941,
e-mail: stoyko_li@tdmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-5621-9584,
Scopus ID: 59519383100,
e-mail: chernetska_sb@tdmu.edu.ua

Abstract. Pharmaceutical activity is an integral component of the healthcare system, ensuring the provision of high-quality, effective, and safe medicines to the population. A crucial aspect of this activity involves adherence to ethical norms, professional responsibility, and compliance with Good Pharmaceutical Practice. The development of these competencies in future pharmacists begins with the study of the disciplines “Introduction to Pharmacy” and “Ethics and Deontology in Pharmacy”, which form the foundation of professional training. Therefore, the aim of this work was to analyze the significance, key provisions, and role in the formation of professional competence among future pharmacists, as well as the teaching features of the disciplines “Ethics and Deontology in Pharmacy” and “Introduction to Pharmacy” within the course of pharmaceutical management and economics for higher education students at the Faculty of Pharmacy of TNMU.

The pharmaceutical profession is based on knowledge from various disciplines, including regulatory frameworks, the organization of pharmacy institutions, drug development technology, and patient communication. One of the key elements of the educational process is familiarizing students with the history of pharmacy development, contemporary trends in the pharmaceutical industry, and the fundamental ethical principles of professional practice. Studying these aspects contributes to the training of highly qualified specialists capable of working effectively in the pharmaceutical sector and ensuring high-quality pharmaceutical care. Particular attention is paid to the

development of professional competencies of higher education students through the study of the disciplines “Ethics and Deontology in Pharmacy” and “Introduction to Pharmacy”, which lay the foundation for professional identity, the development of critical thinking, a responsible attitude toward professional duties, and readiness to work under modern challenges. This training involves not only theoretical knowledge acquisition but also active participation in practical classes, discussions, interactive exercises, and situational tasks that simulate real professional scenarios. The formation of moral and ethical qualities in future pharmacists ensures their ability to engage in professional communication, make well-considered decisions in complex situations, and adhere to high standards of pharmaceutical practice.

The disciplines “Introduction to Pharmacy” and “Ethics and Deontology in Pharmacy” contribute to the formation of students’ understanding of ethical norms, regulatory frameworks, professional communication, and the specifics of pharmaceutical activity. A significant focus is placed on developing knowledge of modern standards for drug development, manufacturing, and their introduction to the pharmaceutical market. Insufficient awareness among pharmacy students regarding the consequences of unprofessional actions or inaction in their future careers leads to a lack of motivation for studying these disciplines. Therefore, the integration of practical case studies, situational tasks, and the analysis of real-life examples facilitates more effective knowledge acquisition.

The teaching of “Introduction to Pharmacy” and “Ethics and Deontology in Pharmacy” plays a crucial role in the training of future pharmacists, ensuring the formation of professional competencies.

Keywords: Ethics and Deontology in Pharmacy, Introduction to Pharmacy, pharmaceutical education, professional competence, pharmaceutical ethics, pharmaceutical development.

Стаття надійшла в редакцію 19.02.2025 р.
Стаття прийнята до друку 08.06.2025 р.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИDOI: 10.21802/artm.2025.2.34.96
УДК 616.31+616.314.11+546.831**ОРТОПЕДИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НИЗЬКИМИ КЛІНІЧНИМИ
КОРОНКАМИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОНСТРУКЦІЙ З ДИОКСИДУ ЦИРКОНУ**А.В. Бібен, З.Р. Ожоган, М.І. Кирилюк, О.В. Шутак, Л.В. Мізюк, В.З. Обідняк, О.Р. Заяць,
П.З. Ожоган, І.В. Виклюк*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ортопедичної стоматології,
Івано-Франківськ, Україна**ORCID: 0000-0002-9867-4278, Scopus ID: 59243808800, e-mail: andrijko07@gmail.com**ORCID: 0000-0003-4220-2658, Scopus ID: 57216753549, e-mail: ozhzinoviy@gmail.com**ORCID: 0009-0005-8939-5268, e-mail: kmikola878@gmail.com**ORCID: 0009-0003-2874-4378, e-mail: shutakOleg@gmail.com**ORCID: 0009-0008-8492-5858, e-mail: lmizyuk@ifnmu.edu.ua**ORCID: 0009-0001-8313-7269, Scopus ID: 57221112149, e-mail: novodent.if@gmail.com**ORCID: 0000-0002-1272-9830, e-mail: oleksandra.zaiats14@gmail.com**ORCID: 0009-0003-5569-0061, e-mail: ozhzinoviy@gmail.com**ORSID ID: 0009-0000-6912-3701, e-mail: igor.vykliuk@gmail.com*

Резюме. Низькі клінічні коронки зубів є патологічним процесом, який характеризується вираженою втратою емалі та дентину, що супроводжується функціональними та естетичними порушеннями зубощелепної системи. Не дивлячись на швидкий розвиток сучасної стоматології, патологічне стирання зубів залишається складною проблемою для лікування, маючи значну варіабельність залежно від віку хворого, виду прикусу, наявності, величини та локалізації дефектів зубних рядів, ступеня стирання та супутніх ускладнень. Лікування даної патології є двоетапним, з попередньою підготовкою до протезування та підвищенням міжальвеолярної висоти за допомогою спочатку тимчасових, а на фінальному етапі лікування і постійних ортопедичних конструкцій. У якості тимчасових ортопедичних конструкцій найчастіше використовують акрилові або незнімні зубні протези. На другому етапі використовують постійні незнімні зубні протези, що відрізняються великою варіативністю ортопедичних конструкцій. CAD/CAM технологія дозволяє з високою точністю виготовляти ортопедичні незнімні протези, забезпечувати незрівнянно високу, ніж традиційними методами виготовлення, конгруентність поверхні відпрепарованого зуба та штучної коронки. Тому все частіше ми використовуємо півкоронки та оклюзійні накладки для лікування патологічної стертості зубів. Щодо вибору конструкційного матеріалу для півкоронки, найширше застосування має прескераміка та діоксид циркону. Однак діоксид циркону має значно вищі трибологічні характеристики. Крім того, діоксид циркону має високі естетичні та біологічні властивості, який здатен стримувати поширення мікротріщин при надмірних навантаженнях. Загальновідомо, що захисне покриття із діоксиду циркону усуває прояви гальванозу та гальванізму в ротовій порожнині.

Спіраючись на вищенаведені дослідження, ми рекомендуємо використовувати півкоронки з діоксиду циркону для лікування патологічної стертості зубів.

Ключові слова. Бруксизм, низькі клінічні коронки, діоксид циркону, ортопедичні конструкції, півкоронки, стертість зубів, міжальвеолярна висота.

Вступ. Патологічне стирання зубів є порівняно швидким, на відміну від стирання фізіологічного, процесом, яке характеризується стиранням твердих тканин зубів – емалі та дентину, та є поліетіологічним процесом. Поширеність даної патології у пацієнтів віком до 30 років складає 4 %, у пацієнтів віком від 40 років – 35 %. Патологічне стирання зубів супроводжується морфологічними, естетичними та функціональними порушеннями. Клінічно має значну варіабельність залежно від віку хворого, виду прикусу, наявності, величини та локалізації дефектів зубних рядів, ступеня стирання та супутніх ускладнень [1-4].

До типових клінічних ознак можна віднести порушення анатомічної форми зубів, а також гіперестезію дентину, зниження висоти прикусу із вкороченням нижньої третини обличчя, дисфункцію скронево-нижньощелепних суглобів [5-9].

Патологічне стирання може бути виражене на зубах однієї або обох щелеп, з однієї чи обох сторін. У клінічній практиці нерідко спостерігаються випадки з різним ступенем стирання твердих тканин зубів на протилежних щелепах. Навіть на одній і тій же щелепі можуть спостерігатися зуби з різними клінічними формами стирання [6, 10-12].

Клінічна картина значно ускладнюється при бруксизмі та дисфункціях скронево-нижньощелепних суглобів, дефектах зубних рядів, зниженні висоти прикусу [13-15]. Часто спостерігається зниження електрозбудливості пульпи та чутливості пародонта до оклюзійного навантаження [16-18].

Серед функціональних змін, що супроводжують патологічне стирання зубів, розглядають як дисфункційні розлади скронево-нижньощелепних суглобів та зміни біоелектричної активності жувальних м'язів, так і зміни мікроциркуляторного русла тканин

пародонту зубів, що утримують висоту прикусу. Також варто зауважити, що клінічна картина суттєво ускладнюється у разі наявності бруксизму [19-22].

Завдяки чітким проявам клінічної картини діагностика даної патології зазвичай не викликає труднощів [24-26].

Мета дослідження. Метою дослідження є порівняння ефективності різних матеріалів, що використовуються в постійному протезуванні пацієнтів із бруксизмом. Хоча широкий вибір конструкційних матеріалів дозволяє лікарю-стоматологу обирати між різними ортопедичними конструкціями, однак не всі вони є доцільними при лікуванні пацієнтів із низькими клінічними коронками та/або бруксизмом. Тому автори мають на меті перевірити високу ефективність коронок з діоксиду циркону.

Об'єкт і методи дослідження. Огляд літератури проводився по базах Web of Science, Scopus та Pubmed за ключовими словами “бруксизм”, “низькі клінічні коронки”, “діоксид циркону”, “ортопедичні конструкції”, “півкоронки”, “стертість зубів”, “міжальвеолярна висота”.

Результати дослідження та їх обговорення. Лікування даної патології є двоетапним, з попередньою підготовкою до протезування та підвищення міжальвеолярної висоти за допомогою спершу тимчасових, а на фінальному етапі лікування і постійних ортопедичних конструкцій [27].

Також треба враховувати, що в разі поєднання підвищеного стирання твердих тканин зубів та морфофункціональних розладів скронево-нижньощелепного суглоба, обов'язковою умовою успішного лікування є індивідуалізація лікувальних і реабілітаційних заходів, які повинні включати використання лікувально-діагностичних апаратів (жорстких кап, кап-протезів, тимчасових ортодонтичних конструкцій) [22, 28, 29]. Метою цих заходів є позиціонування в оптимальне положення суглобових головок нижньої щелепи з наступною обов'язковою реставрацією або реконструкцією функціональної оклюзії, що є обов'язковою умовою повної морфофункціональної реабілітації. За відсутності індивідуального підходу залишається високий ризик розвитку різного роду ускладнень, а також збільшуються строки адаптації або неповної адаптації до зубних протезів, що є ознакою неповної морфофункціональної реабілітації [30-33].

У якості тимчасових ортопедичних конструкцій найчастіше використовують акрилові або незнімні зубні протези [34].

Другий етап відрізняється великою варіативністю ортопедичних конструкцій з використанням постійних незнімних зубних протезів.

Перед ним лікування лікар-ортопед-стоматолог повинен визначитися з типом зубного протезу та матеріалами, з яких буде виготовлена ортопедична конструкція.

При виборі типу незнімного протезу та лікуванні патологічного стирання зубів варто також враховувати, що авторами [35, 36] доведені патологічні зміни васкуляризації тканин пародонту зубів зі значною втратою коронкової частини, а також той факт, що із впровадженням у практику ортопедичної стоматології суцільнолитих облицьованих керамікою коронок і мостоподібних протезів виникли проблеми,

вузловими моментами яких є запальні процеси в ділянці ясенного краю опорних зубів, ретракція ясен, термічна травма пульпи, перевантаження пародонта і морфофункціональні зміни периапікальних тканин.

Будь-які маніпуляції з маргінальними яснами при протезуванні повинні проводитися з максимальною обережністю й урахуванням особливостей маргінальних ясен для уникнення непрогнозованої реакції пародонта. Імовірність травми зубоясенного прикріплення зростає при нераціональному виборі методу ретракції та при різних біотипах ясен [32-34].

CAD/CAM технологія дозволяє з високою точністю виготовляти ортопедичні незнімні протези, забезпечувати дуже високу, у порівнянні із традиційними методами виготовлення, конгруентність поверхні відпрепарованого зуба та штучної коронки, чим досягається відмінне припасування незнімних коронок до культи зуба, моделювати та максимально точно відтворювати змодельований оклюзійний рельєф штучних коронок, що дає можливість максимально повно і точно відновити функціональну та стабільну оклюзію [37]. Тому все частіше ми використовуємо півкоронки та оклюзійні накладки для лікування патологічної стертості зубів.

Важливим результатом вибору неповних коронок є відсутність необхідності депульпування зубів під ортопедичні конструкції. Доведено, що ортопедичне лікування пацієнтів із патологічним стиранням вітальних зубів I–II ступеня доцільно проводити шляхом заміщення дефектів твердих тканин напівкоронками, виготовлення яких передбачає значно менше зішліфовування твердих тканин і дає можливість уникнути ускладнень у пульпі, адже при виготовленні напівкоронок залишається достовірно більший шар дентину над пульпою що дозволяє уникнути підвищеної післяопераційної чутливості та розвитку патологічних змін у пульпі [39].

Відомо, що з часом відбувається атрофія коміркового відростка навколо депульпованих зубів, проте науково не обґрунтовано як саме використання вітальних чи депульпованих опорних зубів впливає на стан резервних сил пародонта і на їх подальшу можливість витримувати навантаження запропонованої конструкції [39].

На сьогоднішній день проведення ошадливого препарування твердих тканин і подальше використання вітальних опорних зубів, знання зон безпеки коронкових частин зубів і враховування рентгенологічних даних при вивченні топографо-анатомічних особливостей пульпової камери зубів пацієнтів різного віку є найбільш оптимальним у науковому і практичному підході до протезування незнімними мостоподібними протезами [36, 37]. Використання їх для конструкційних діоксиду циркону у поєднанні із сучасними технологіями дозволяє добиватися високих естетичних характеристик [37, 38].

Ортопедична стоматологія продовжує розвиватися, використовуючи все нові і нові матеріали й технології. CAD/CAM значно спрощує та пришвидшує процес виготовлення ортопедичних конструкцій. Водночас, комп'ютерне моделювання та фрезерування дозволяє мінімізувати вплив людського фактора, добиваючись максимальною прецизійного виготовлення конструкцій [40].

Щодо вибору конструкційного матеріалу для півкоронки, найширше застосування має прескераміка та діоксид циркону. Однак їх фізико-механічні характеристики різняться. За своїми характеристиками на міцність діоксид циркону на даному етапі розвитку стоматології не має собі рівних. Це доведено численними дослідженнями [40, 41].

Варто враховувати також його високі трибологічні характеристики [42, 43], адже висока стійкість до стирання, особливо за умови застосування цирконієвих оклюзійних поверхонь на зубах-антагоністах забезпечує довготривалу та функціональну оклюзію у пацієнтів із патологічним стиранням зубів. Доведено, що якісне полірування оклюзійної поверхні з діоксиду циркону [43] зводить до мінімуму стирання зубів-антагоністів. Автори [44] стверджують, що коронки з діоксиду циркону демонструють такий самий знос оклюзійної поверхні, як і емаль природних зубів. При цьому треба враховувати набагато вищу міцність діоксиду циркону, яка дозволяє цим незнімним протезам протистояти підвищеному жувальному навантаженню, що часто трапляється в пацієнтів із патологічним стиранням зубів [43].

Варто також зазначити, що моделювання конструкцій відбувається у цифровому середовищі та є високоточним, а фрезерування в сучасних фрезерних апаратах знижує до мінімуму потребу в оклюзійному пришліфовуванні.

Крім того, діоксид циркону має високі естетичні, біологічні властивості, здатен стримувати поширення мікротріщин при надмірних навантаженнях [44]. Загальновідомо, що захисне покриття із діоксиду циркону усуває прояви гальванозу та гальванізму в ротовій порожнині.

Спираючись на вищенаведені дослідження ми рекомендуємо використовувати півкоронки з діоксиду циркону для лікування патологічної стертості зубів.

Висновки. Патологічне стирання зубів є складною патологією, лікування якої залишається непростюю проблемою для сучасної стоматології. Довготривале лікування ускладнюється ще й великим вибором незнімних протезів та конструкційних матеріалів, з-поміж яких лікарю-стоматологу буває важко зробити правильний вибір. Пропонуємо для лікування даної патології на другому етапі використовувати півкоронки, виготовлені з діоксиду циркону. За численними дослідженнями використання неповних коронок дозволяє уникнути тотального препарування, а отже і патологічних змін з боку пародонту, депульпування зубів та інших ускладнень. Висока точність виготовлення завдяки CAD/CAM технології, а також міцність та естетичні характеристики дозволяють конструкції із діоксиду циркону забезпечувати стійку і функціональну оклюзію як при протезуванні однієї щелепи, так і при ортопедичному лікуванні обох щелеп зустрічними конструкціями.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Mahajan R, Kulkarni R, Stoopler ET. Gastroesophageal reflux disease and oral health: A narrative review. *Special Care in Dentistry*. 2022 May 23;42(6).
2. Manfredini D, Ahlberg J, Lobbezoo F. Bruxism definition: Past, present, and future – What should a prosthodontist know? *Journal of Prosthetic Dentistry* [Internet]. 2021 Mar 5;128(5):905–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.01.026>
3. O'Hara MC, Guatelli-Steinberg D. Reconstructing tooth crown heights and enamel caps: A comparative test of three existing methods with recommendations for their use. *The Anatomical Record* [Internet]. 2021 Apr 12;305(1):123–43. <https://doi.org/10.1002/ar.24637>
4. Vavrina J, Vavrina J. Bruxismus: Einteilung, Diagnostik und Behandlung. *Praxis*. 2020 Sep;109(12):973–8.
5. Caivano T, Felipe-Spada N, Roldán-Cubero J, Tomás-Aliberas J. Influence of genetics and biopsychosocial aspects as etiologic factors of bruxism. *Cranio: the journal of craniomandibular practice* [Internet]. 2021 May;39(3):183–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853510/>
6. Gul JZ, Fatima N, Zia, Khan M, Kim WY, Rehman MM. Advanced Sensing System for Sleep Bruxism across Multiple Postures via EMG and Machine Learning. *Sensors* [Internet]. 2024 Aug 22 [cited 2024 Nov 18];24(16):5426–6. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8220/24/16/5426>
7. Kanaan M, Brabant A, Hara AT, Carvalho JC. Diagnosis, risk assessment, and treatment decisions for tooth wear in daily practice: a case presentation survey among Belgian dentists. *European journal of oral sciences* [Internet]. 2021 Apr;129(2):e12764. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460476/>
8. FDI World Dental Federation. Tooth Wear. *International Dental Journal* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Feb 15];74(1):163–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38218598/>
9. Goodacre CJ, Eugene Roberts W, Munoz CA. Non-carious cervical lesions (NCCLS): morphology and progression, prevalence, etiology, pathophysiology, and clinical guidelines for restoration. *Journal of Prosthodontics*. 2022 Aug 3;32(2).
10. Bida AV, Struk VI, Bida VI, Hermanchuk SM. Electromyographic characteristics of chewing muscles of individuals with pathological abrasion of hard dental tissues. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)* [Internet]. 2019;72(9 cz 2):1732–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622256/>
11. Matusz KL, Maciejewska-Szaniec Z, Tomasz Gredes, Małgorzata Pobudek-Radzikowska, Mariusz Głapiński, Górna N, et al. Common therapeutic approaches in sleep and awake bruxism — an overview. 2022 Dec 29;56(6):455–63.
12. Song JY. Implant complications in bruxism patients. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2021 Apr 30;47(2):149–50.
13. Knibbe W, Lobbezoo F, Voorendonk EM, Visscher CM, de Jongh A. The prevalence of painful temporomandibular disorders, awake bruxism, and sleep bruxism among patients with severe post-traumatic stress disorder. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2022 Sep 3;
14. Romero-Reyes M, Bassiur JP. Temporomandibular Disorders, Bruxism and Headaches. *Neurologic clinics* [Internet]. 2024 May;42(2):573–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38575267/>

15. Alratroot S, Khan S, Alkaltham N, Siddiqui IA, Al-Thobity AM. Influence of demographic characteristics, tooth loss, and tooth wear on condylar movements: Cross-sectional study. *Saudi Dent J*. 2022 Jul;34(5):369-374. doi: 10.1016/j.sdentj.2022.03.004. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35814847; PMCID: PMC9263752.
16. Gund MP, Wrbas KT, Hannig M, Rupf S. Apical periodontitis after intense bruxism. *BMC Oral Health*. 2022 Mar 24;22(1).
17. Beddis HP, Davies SJ. Relationships between tooth wear, bruxism and temporomandibular disorders. *British Dental Journal*. 2023 Mar 24;234(6):422–6.
18. Lobbezoo F, Ahlberg J, Verhoeff MC, Ghizlane Aarab, Bracci A, Michail Koutris, et al. The bruxism screener (BruxScreen): Development, pilot testing and face validity. *Journal of oral rehabilitation* (Print). 2023 Mar 9;51(1):59–66.
19. Ronsivalle V, Russo D, Cicciù M, Marrapodi MM, Minervini G. Navigating the Interconnected World of Tooth Wear, Bruxism, and Temporomandibular Disorders. *The journal of contemporary dental practice* [Internet]. 2024 Jan;25(10):911–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39873250/>
20. Leonie Caroline Voß, Hauke Basedau, Svensson P, May A. Bruxism, temporomandibular disorders, and headache—a narrative review of correlations and causalities. *Pain*. 2024 Jun 18;
21. Singh BP, Singh N, Jayaraman S, Kirubakaran R, Joseph S, Muthu MS, et al. Occlusal interventions for managing temporomandibular disorders. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2024 Winter;9(9):CD012850. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39282765/>
22. Nakamura S, Donatelli D, Rosenberg E. Posterior Bite Collapse: Guidelines for Treatment Based on Form and Function. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2022 May;42(3):351–9.
23. Lal SJ, Weber KK. *Bruxism Management* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494073/>
24. Wetselaar P, Lobbezoo F, Ralph de Vries, Mehta SB, N.J.M. Opdam, Loomans B. Developing diagnostic criteria for tooth wear, a preliminary beta version based on expert opinion, and a narrative literature review. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2023 Jun 9;50(10):1030–42.
25. Oudkerk J, Grenade C, Davarpanah A, Vanheusden A, Vandenput S, Mainjot AK. Risk factors of tooth wear in permanent dentition: A scoping review. *Journal of Oral Rehabilitation* [Internet]. 2023 Oct 1;50(10):1110–65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147932/>
26. Donovan T, Nguyen-Ngoc C, Abd Alraheam I, Irusa K. Contemporary diagnosis and management of dental erosion. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2021 Jan 6;33(1).
27. Hardan L, Mancino D, Bourgi R, Cuevas-Suárez CE, Lukomska-Szymanska M, Zarow M, et al. Treatment of Tooth Wear Using Direct or Indirect Restorations: A Systematic Review of Clinical Studies. *Bioengineering*. 2022 Jul 27;9(8):346.
28. Ferrando Cascales Á, Sauro S, Hirata R, Astudillo-Rubio D, Ferrando Cascales R, Agustín-Panadero R, et al. Total Rehabilitation Using Adhesive Dental Restorations in Patients with Severe Tooth Wear: A 5-Year Retrospective Case Series Study. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2023 Jan 1;12(16):5222. <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/16/5222>
29. Osiewicz MA, Werner A, Roeters FJM, Kleverlaan CJ. Effects of occlusal splint therapy on opposing tooth tissues, filling materials and restorations. *Journal of Oral Rehabilitation* [Internet]. 2021 Aug 18 [cited 2023 May 12];48(10):1129–34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9291448/>
30. Savchuk O, Krasnov V. Ways to improve the efficacy of orthopedic treatment of patients with severe excessive tooth wear. *Georgian Medical News* [Internet]. 2021 Feb 1;(311):63–7. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/33814393>
31. Grymak A, Aarts JM, Ma S, Waddell JN, Choi JJE. Wear Behavior of Occlusal Splint Materials Manufactured By Various Methods: A Systematic Review. *Journal of Prosthodontics*. 2021 Sep 30;31(6):472–87
32. Grymak A, Waddell JN, Aarts JM, Ma S, Choi JJE. Evaluation of wear behaviour of various occlusal splint materials and manufacturing processes. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2022 Feb;126:105053.
33. Hammoudi W, Trulsson M, Svensson P, Smedberg JJ. Long-term results of a randomized clinical trial of 2 types of ceramic crowns in participants with extensive tooth wear. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2022 Feb;127(2):248–57.
34. Ramos GF, Ramos NC, Alves LMM, Kaizer, Borges ALS, Campos TMB, et al. Failure probability and stress distribution of milled porcelain-zirconia crowns with bioinspired/traditional design and graded interface. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials/Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials* [Internet]. 2021 Mar 11;119:104438. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104438>
35. Pradhan A, Shrestha K, Aryal S, Shrestha S. Dental Biofilm Accumulation and Gingival Health of Teeth with Fixed Single Prosthesis Fabricated by Various Prosthetic Materials. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)* [Internet]. 2024;22(85):27–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39324454/>
36. Srimaneepong V, Heboyan A, Zafar MS, Khurshid Z, Marya A, Fernandes GVO, et al. Fixed Prosthetic Restorations and Periodontal Health: A Narrative Review. *Journal of Functional Biomaterials* [Internet]. 2022 Feb 1;13(1):15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8883934/>
37. Solá-Ruiz MF, Baixauli-López M, Roig-Vanaclocha A, Amengual-Lorenzo J, Agustín-Panadero R. Prospective study of monolithic zirconia crowns: clinical behavior and survival rate at a 5-year follow-up. *Journal of Prosthodontic Research* [Internet]. 2020 Oct 8;65(3):284–90. https://doi.org/10.2186/jpr.jpr_d_20_00034
38. Felemban MF, Khattak O, Alsharari T, Alzahrani AH, Ganji KK, Iqbal A. Relationship between Deep Marginal Elevation and Periodontal Parameters: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*

- [Internet]. 2023 Nov 3;59(11):1948. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38003997/>
39. Chun EP, de Andrade GS, Grassi EDA, Garaicoa J, Garaicoa-Pazmino C. Impact of Deep Margin Elevation Procedures Upon Periodontal Parameters: A Systematic Review. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry* [Internet]. 2023 Feb 28;31(1):10–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36446028/>
 40. Yeslam HE, Freifrau N, Nassar HM. Revolutionizing CAD/CAM-based restorative dental processes and materials with artificial intelligence: a concise narrative review. *PeerJ* [Internet]. 2024 Jul 19;12:e17793–3. <https://peerj.com/articles/17793/>
 41. Cardoso JA, Almeida PJ, Negrão R, Oliveira JV, Venuti P, Taveira T, et al. Clinical guidelines for posterior restorations based on Coverage, Adhesion, Resistance, Esthetics, and Subgingival management. The CARES concept: Part I – partial adhesive restorations. *The International Journal of Esthetic Dentistry* [Internet]. 2023 Jul 18;18(3):244–65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37462378/>
 42. Kaizer, Bano S, Borba M, Garg V, Santos MBFD, Zhang Y. Wear behavior of graded Glass/Zirconia crowns and their antagonists. *Journal of Dental Research* [Internet]. 2019 Feb 11;98(4):437–42. Available from: <https://doi.org/10.1177/0022034518820918>
 43. Deval P, Tembhurne J, Gangurde A, Chauhan M, Jaiswal N, Tiwari D. A clinical comparative evaluation of the wear of enamel antagonists against monolithic zirconia and Metal-Ceramic crowns. *The International Journal of Prosthodontics* [Internet]. 2021 Mar 19;34(6):744–51. <https://doi.org/10.11607/ijp.6598>
 44. Ayash Gm, Ossman E, Segaan Lg, Rayyan M, Joukhardar C. Influence of core color on final shade reproduction of zirconia crown in single central incisor situation – An in vivo study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* [Internet]. 2020 Jan 1;e46–51. Available from: <https://doi.org/10.4317/medoral.56401>

UDC 616.31+616.314.11+546.831

ORTHOPEDIC TREATMENT OF PATIENTS WITH LOW CLINICAL CROWNS USING ZIRCONIUM DIOXIDE STRUCTURES

A.V. Biben, Z.R. Ozhohan, M.I. Kyrlyuk, O.V. Shutak, L.V. Miziuk, V.Z. Obidniak, O.R. Zayat, P.Z. Ozhohan, I.V. Vykliuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Orthopedic Dentistry,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID: 0000-0002-9867-4278,
Scopus ID: 59243808800,
e-mail: andrijko07@gmai.com
ORCID:0000-0003-4220-2658,*

*Scopus ID: 57216753549, e-mail: ozhzinoviy@gmail.com
ORCID: 0009-0005-8939-5268,
e-mail: knikola878@gmail.com
ORCID: 0009-0003-2874-4378,
e-mail: shutakOleg@gmail.com
ORCID: 0009-0008-8492-5858,
e-mail: lmizyuk@ifmmu.edu.ua
ORCID: 0009-0001-8313-7269 ,
Scopus ID: 57221112149,
e-mail: novodent.if@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1272-9830,
e-mail: oleksandra.zaiats14@gmail.com
ORCID: 0009-0003-5569-0061,
e-mail: ozhzinoviy@gmail.com
ORSID ID: 0009-0000-6912-3701,
e-mail: igor.vykliuk@gmail.com*

Abstract. Low clinical crowns of teeth are a pathological process characterized by a pronounced loss of enamel and dentin, accompanied by functional and aesthetic disorders of the dentofacial system. Despite the rapid development of modern dentistry, pathological tooth erosion remains a difficult problem for treatment, having significant variability depending on the patient's age, type of bite, presence, size and localization of dentition defects, degree of erosion and associated complications. Treatment of this pathology is two-stage, with preliminary preparation for prosthetics and increasing the interalveolar height using temporary, and at the final stage of treatment and permanent orthopedic structures. Acrylic or fixed dentures are most often used as temporary orthopedic structures, the second stage using permanent fixed dentures is characterized by a great variability of orthopedic structures. CAD/CAM technology allows for the high-precision manufacture of orthopedic fixed prostheses, ensuring an incomparably high, compared to traditional manufacturing methods, congruence of the surface of the prepared tooth and the artificial crown, therefore we are increasingly using half crowns and occlusal overlays for the treatment of pathological attrition of teeth. Regarding the choice of structural material for half crowns, the most widely used are press ceramics and zirconium dioxide. However, zirconium dioxide has significantly higher tribological characteristics. In addition, zirconium dioxide has high aesthetic, biological properties, and is able to restrain the spread of microcracks under excessive loads. It is well known that a protective coating of zirconium dioxide eliminates the manifestations of galvanosis and galvanism in the oral cavity. Based on the above studies, we recommend using half crowns of zirconium dioxide for the treatment of pathological attrition of teeth.

Keywords: bruxism, low clinical crowns, zirconium dioxide, orthopedic structures, half crowns, tooth wear, interalveolar height.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 02.04.2025 р.
Стаття прийнята до друку 11.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.101
УДК 616.31-07+616.314-007+ 004.8

ШТУЧНИЙ ІНТЕЛЕКТ У СУЧАСНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

О.І. Бульбук, О.В. Бульбук*, О.В. Шутак, Ю.І. Сухоребський

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ортопедичної стоматології, кафедра стоматології післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна*

ORCID ID: 0000-0001-9229-9334, Scopus ID: 57216633783, e-mail: obulbuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-8985-8254, Scopus ID: 57209793543, e-mail: ovbulbuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0003-2874-4378, e-mail: oshutak@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0007-2077-5515, e-mail: ysukhorebskyu@ifnmu.edu.ua

Резюме. Використання штучного інтелекту (ШІ) у медицині, зокрема стоматології, відкриває нові можливості для точності діагностики, ефективності лікування та управління даними. Основні напрямки застосування ШІ включають машинне навчання, глибоке навчання та комп'ютерний зір.

Метою дослідження є проведення аналізу наукових першоджерел щодо використання ШІ в різноманітних галузях стоматології.

Було здійснено пошук та аналіз наукових публікацій у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar із використанням методів теоретичного узагальнення, формалізації, аналізу та синтезу.

Штучний інтелект виступає трансформаційною силою в сучасній цифровій революції, впливаючи на різні сектори економіки, виконуючи завдання, які зазвичай вимагають людського інтелекту. Цей огляд літератури дає можливість проаналізувати, як штучний інтелект впроваджується у стоматологію та впливає загалом на стоматологічну галузь. ШІ активно використовується у різних галузях стоматології: терапевтичній, ортопедичній, ортодонтиї, пародонтології та ін. Алгоритми глибокого навчання допомагають у діагностиці карієсу, плануванні ортодонтичного лікування, прогнозуванні успішності імплантації та розробці цифрових стоматологічних конструкцій. Виявлено перспективи застосування ШІ для покращення якості діагностики та лікування, а також виклики, пов'язані з етичними та правовими аспектами.

Отже, ШІ є важливим інструментом у стоматології, який може підвищити точність діагностики, оптимізувати лікувальні процеси та зменшити вплив людського фактора. Подальші дослідження необхідні для стандартизації алгоритмів та інтеграції ШІ у клінічну практику.

Ключові слова: штучний інтелект, стоматологія, машинне навчання, глибоке навчання, діагностика, лікування.

Вступ. На сучасному етапі розвитку стоматологія дедалі більше покладається на комп'ютерні програми для прийняття клінічних рішень. Такі програми стають дедалі більш інтелектуальними, точними та надійними. Сьогодні дослідження в галузі штучного інтелекту охоплюють усі аспекти стоматології [1-3].

Існує багато підходів до створення штучного інтелекту (ШІ). Його типи можуть вирішувати різні завдання, тому дослідники пропонують різну класифікацію ШІ. Штучний інтелект – це загальний термін для позначення всього нелюдського інтелекту, який можна поділити на слабкий і сильний. Слабкий ШІ, який також називають вузьким ШІ, використовує програму, навчену вирішувати окремі або специфічні завдання. Сучасний ШІ – це здебільшого слабкий ШІ. Приклади включають навчання з підкріпленням, наприклад, AlphaGo та автоматизовані роботи-маніпулятори; обробку природної мови, наприклад, переклад Google і чат-роботи Amazon; комп'ютерний зір, наприклад, автопілот Tesla і розпізнавання облич; інтелектуальний аналіз даних, наприклад, аналіз клієнтів на ринку і персоналізовані рекомендації контенту в соціальних мережах [4]. Сильний ШІ означає здатність та інтелект ШІ, що дорівнює людському. Він має власну свідомість та поведінку, таку ж гнучку, як і

людина [5]. Сильний ШІ має на меті створити багато-задачний алгоритм для прийняття рішень у різних сферах. Дослідження сильного ШІ повинні бути дуже обережними, оскільки можуть виникнути етичні проблеми, і він може бути небезпечним. Таким чином, на сьогоднішній день не існує жодного застосування сильного ШІ (рис. 1).

Мета дослідження – провести аналіз наукових першоджерел щодо використання ШІ в різноманітних галузях стоматології.

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалами роботи були наукові публікації авторів, що проводять свої науково-практичні дослідження в галузі стоматології та штучного інтелекту. Пошук було проведено в наукометричних базах даних «PubMed», «Scopus», «Web of Science», «Google Scholar». Під час проведення дослідження було використано такі наукові методи, як теоретичне узагальнення та групування, формалізація, аналіз, синтез та узагальнення отриманих результатів.

Результати дослідження та їх обговорення. У стоматології застосування ШІ в першу чергу включає алгоритми машинного навчання (ML) і глибокого навчання (DL), які здатні аналізувати великі масиви даних, розпізнавати закономірності і робити прогнози

на основі вивченої інформації. Основні технології ШІ, що використовуються у стоматологічних додатках, включають наступні: контрольоване навчання, неконтрольоване навчання, підкріплення навчання та глибоке навчання. Глибоке навчання наразі є дуже помітним напрямком досліджень і формує підмножину ML. Воно може включати як контрольоване, так і неконтрольоване навчання. «Глибоке» навчання являє собою штучну «нейронну мережу», що складається

щонайменше з трьох вузлових шарів: вхідного, декількох «прихованих» і вихідного, кожен шар складається з різної кількості взаємопов'язаних нейронів. Нейронні мережі (NN) – це біологічно інспіровані мережі, які можна вважати основою алгоритмів глибокого навчання. Існують різні варіації нейронних мереж, серед яких найважливішими є штучні нейронні мережі (ANN), нейронні мережі (CNN) та генеративні змагальні мережі (GAN) [3, 6].

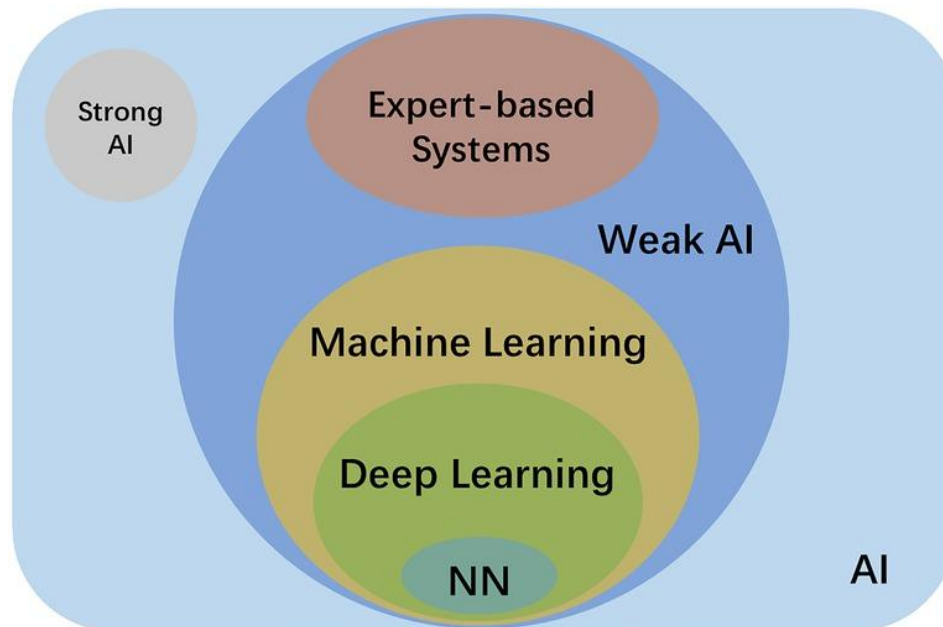


Рис. 1. Схематична діаграма взаємозв'язку між ШІ (сильним ШІ, слабким ШІ, експертними системами, машинним навчанням, глибоким навчанням і нейронними мережами (NN)) [3]

Незважаючи на те, що було опубліковано велику кількість робіт, присвячених стоматологічному ШІ, все ще важко порівнювати у статті з точки зору дизайну дослідження, розподілу даних (наприклад, навчальних, тестових і валідаційних наборів) і продуктивності моделі (тобто точності, чутливості, специфічності). Більшість статей не надали повну інформацію, зазначену вище [3].

Для забезпечення стандартизації, прозорості та корисності застосування ШІ в медицині був запропонований контрольний список MI-CLAIM (Мінімальна інформація про клінічне моделювання штучного інтелекту) [3, 7].

Розглянемо використання ШІ в різних галузях стоматології.

Штучний інтелект в терапевтичній стоматології

Попри те, що рентгенографія та стоматологічний зонд є високонадійними інструментами для діагностики карієсу, значна частина діагностичного процесу залежить від досвіду стоматологів.

У сфері оперативної стоматології дослідження із застосуванням ШІ зосереджені на виявленні карієсу, вертикальних переломів коренів, апікальних уражень, об'ємній оцінці пульпового простору та оцінці стирання зубів [8-13]. На двовимірних (2D) рентгеновських знімках кожен піксель у градаціях сірого відображає щільність об'єкта. Завдяки аналізу таких характеристик алгоритми ШІ можуть навчатися

на цих даних, розпізнавати шаблони та здійснювати прогнозування, наприклад, сегментувати зуби або виявляти карієс [3].

Lee et al. розробили алгоритм CNN для виявлення карієсу на періапікальних рентгенограмах [14]. Kühnisch et al. запропонували алгоритм CNN для виявлення карієсу на внутрішньоротових знімках [15]. Schwendicke et al. порівняли економічну ефективність ШІ у діагностиці апроксимального карієсу з результатами діагностів стоматологів і встановили, що ШІ демонструє вищу ефективність і нижчі витрати [16].

Результати досліджень свідчать, що ШІ має перспективи виявляти ураження на ранніх стадіях з такою ж точністю, а іноді й перевищуючи можливості стоматологів. Це досягнення стало можливим завдяки міждисциплінарній співпраці між ІТ науковцями та клініцистами. Стоматологи вручну маркують рентгеновські знімки, позначаючи локалізацію карієсу, тоді як комп'ютерні науковці створюють набори даних і розробляють алгоритми машинного навчання. Після завершення навчання клініцисти та комп'ютерні науковці разом перевіряють і підтверджують точність і достовірність отриманих результатів [17].

Штучний інтелект у пародонтології

У клінічній практиці діагностика пародонтиту зазвичай базується на оцінці глибини зондування пародонтальних кишень і рецесії ясен. Для кількісної оцінки клінічної втрати прикріплення часто використовується Periodontal Screening Index (PSI). Проте ця

клінічна оцінка має певні обмеження: вона характеризується низькою надійністю [18-20].

У галузі пародонтології штучний інтелект застосовується для діагностики пародонтиту, класифікації можливих типів захворювань та оцінки втрати кісткової тканини на панорамних рентгенограмах. Наприклад, Lee et al. оцінили ефективність і точність алгоритму CNN, запропонованого для автоматичного виявлення зубів із патологією пародонту [21]. У свою чергу, Yaupey et al. стверджують, що стан пародонту може бути проаналізовано за допомогою алгоритму CNN, розробленого їхньою дослідницькою групою, який базується на аналізі системних даних, пов'язаних зі здоров'ям [22].

Штучний інтелект в ортодонції

Планування ортодонтичного лікування традиційно базується на досвіді та вподобаннях лікарів-ортодонтів. Оскільки кожен пацієнт має індивідуальні особливості, а лікарі-ортоданти користуються різними підходами, рішення про лікування приймаються спільно. Діагностика порушень прикусу вимагає ретельного аналізу багатьох змінних, які враховуються під час цефалометричного аналізу, що ускладнює процес планування лікування та прогнозування його результатів [23].

Штучний інтелект став ефективним інструментом для вирішення складних ортодонтичних задач. У цій галузі ШІ застосовується для планування лікування, прогнозування результатів лікування, моделювання змін зовнішнього вигляду пацієнта на основі фотографій обличчя до і після лікування, аналізу скелетних патернів та анатомічних орієнтирів на бічних цефалометричних знімках [24].

ШІ значно полегшує комунікацію між пацієнтами та лікарями, роблячи складну інформацію більш зрозумілою. В. Thanathornwong розробив систему підтримки прийняття рішень для діагностики необхідності ортодонтичного лікування на основі вхідних даних, пов'язаних із ортодонцією. Хіе et al. запропонували модель ANN для оцінки потреби у видаленні зубів на основі бічних цефалометричних знімків, подібні результати були представлені й іншими дослідниками [3, 25-27].

Крім прогнозування необхідності видалення зубів, ШІ також застосовується для ідентифікації цефалометричних орієнтирів [3, 28-30].

Окрім визначення місцезнаходження цефалометричних орієнтирів та класифікації, системи ШІ активно застосовуються для планування ортодонтичного лікування. Наприклад, Choi et al. створили модель ШІ, яка визначає необхідність хірургічного втручання за даними бічних цефалометричних знімків [31]. Також розроблені кілька алгоритмів ШІ для автоматичної сегментації зубів на 3D-моделях, створених інтраоральними сканерами. Крім того, вони сегментували альвеолярну кістку з ефективністю, яка перевищує роботу рентгенологів (наприклад, алгоритм працював у 500 разів швидше). Їхній алгоритм також виявився ефективним у складних випадках із наявністю зубних аномалій [3, 32-34].

Штучний інтелект у патології ротової порожнини та щелепно-лицевої ділянки

ШІ використовується для виявлення пухлин і злоякісних новоутворень на основі

рентгенографічних, мікроскопічних та ультразвукових зображень, а також для ідентифікації аномальних ділянок на рентгенограмах, таких як нерви порожнини рота, м'язи язика, привушні та малі слинні залози. Алгоритми CNN довели свою ефективність в автоматичному виявленні злоякісних утворень [3, 35-37]. Важливо зазначити, що ШІ відіграє значну роль у менеджменті лікування розщипин губ і піднебіння, включно з оцінкою ризиків, діагностикою, передопераційною ортопедією, аналізом мовлення та хірургічним лікуванням [38].

Рання діагностика та класифікація уражень слизової оболонки на доброякісні чи злоякісні є вкрай важливими. Для злоякісних уражень необхідне хірургічне видалення. Однак деякі ураження мають схожу зовнішню симптоматику, що потребує діагностики на основі біопсійних препаратів і рентгенографій. Патологи традиційно проводять діагностику, спостерігаючи за морфологією забарвлених зразків під мікроскопом. Це трудомісткий процес, який потребує значних зусиль, оскільки лише приблизно 20% біопсій виявляються злоякісними. ШІ може стати ефективним інструментом допомоги патологам у цій діяльності. Різні дослідники застосували підхід CNN для виявлення потенційно злоякісних уражень ротової порожнини (OPMDs) та плоскоклітинної карциноми ротової порожнини (OSCC) на внутрішньоротових оптичних зображеннях. Крім цього, оптична когерентна томографія (OCT) була використана для ідентифікації доброякісних і злоякісних уражень слизової оболонки порожнини рота та для диференціації злоякісних і диспластичних уражень ротової порожнини. Порівняння результатів, отриманих комп'ютерною системою, з результатами біопсій продемонструвало точність CNN-алгоритму на рівні 83 % та діагностичний час 38 секунд. Ці показники були співставні з результатами роботи фахівців-стоматологів [3, 39-42].

Штучний інтелект в ортопедичній стоматології

Застосування штучного інтелекту (ШІ) у цій галузі здебільшого зосереджене на етапі проектування реставрацій. Системи CAD/CAM оцифрували процес проектування та отримали комерційну популярність завдяки таким платформам, як CEREC, Sirona, 3Share тощо. Хоча це значно підвищило ефективність процесу завдяки використанню бібліотек форм зубів, технології досі не забезпечують індивідуального підходу для кожного пацієнта [43].

З розвитком ШІ запропоновано нові підходи на основі 2D-GAN моделей для генерації коронок на основі проектів зубних техніків. Навчальні дані включали 2D-карти глибини, перетворені з 3D-моделей зубів. Ding описав розробку 3D-DCGAN мережі для генерації коронок безпосередньо з використанням 3D-даних. Морфологія створених коронок була подібною до природних зубів. Інтеграція ШІ з CAD/CAM або технологіями 3D/4D-друку може забезпечити ефективніший робочий процес. ШІ також використовується для підбору кольору зубів і прогнозування розцементування реставрацій CAD/CAM [3, 44-48].

Окрім незнімних протезів, проектування знімних протезів є більш складним завданням, оскільки потребує врахування більшої кількості факторів і змінних. Жоден алгоритм машинного навчання наразі не

використовується для проектування знімних протезів, хоча були запропоновані експертні (засновані на знаннях) системи. Наявні алгоритми машинного навчання здебільшого спрямовані на допомогу в процесі проектування знімних протезів, зокрема для класифікації зубних дуг і прогнозування зовнішнього вигляду беззубих пацієнтів [3, 49-52].

Успіх ШІ довів, що він здатний навчатися на основі людського досвіду та виходити за його межі. Розвиток ШІ неможливий без розвитку комп'ютерних технологій (програмного забезпечення), обчислювальної потужності (апаратного забезпечення) та великих баз даних (вхідних даних). Завдання машинного навчання пов'язані з 3D-моделлями і потребують значних обчислювальних ресурсів для тренування алгоритмів. Наразі обчислювальної потужності може бути недостатньо для роботи з 3D-даними порівняно із завданнями, заснованими на 2D-зображеннях і відео. Таким чином, еволюція застосувань ШІ значною мірою залежить від алгоритмів ШІ, обчислювальної потужності та цифрових навчальних даних.

Моделі машинного навчання (ML) можуть бути корисним інструментом для зберігання та аналізу постійно оновлюваних медичних знань і даних пацієнтів. Алгоритми ML дозволяють виявляти закономірності в діагностичних даних пацієнтів, покращувати медичне лікування, відкривати нові лікарські засоби, впроваджувати прецизійну медицину та знижувати ризик людських помилок.

Тим не менш медичні дані є складними для обробки, оскільки діагностика зазвичай базується на багатьох джерелах. Алгоритми ML потребують великої кількості даних для навчання, які можуть бути схильні до систематичних похибок або бути недоступними. Це може впливати на кінцеві результати. Підвищення точності моделей ML неможливе лише шляхом збільшення обсягу навчальних даних без підвищення їхньої якості. Крім того, медичні дані часто зберігаються в ізольованих системах із обмеженою сумісністю через етичні, правові та організаційні бар'єри.

Висновки. Використання штучного інтелекту саме по собі є значною зміною і має на меті покращити лікування пацієнтів за допомогою нової технології, яка підвищить точність діагностики, а також змінить робочий процес і підхід до планування лікування. Нещодавні дослідження чітко демонструють, що ШІ у стоматології може значно покращити майбутнє, пропонуючи всебічні зручності. Незважаючи на численні переваги, згадані вище, відсутність ґрунтовних досліджень з правових питань, наприклад, хто нести відповідальність за помилки, пов'язані зі штучним інтелектом, або хто перевірятиме діагнози, вказує на те, що алгоритми штучного інтелекту залишатимуться інструментами, які допомагатимуть лікарям, а не замінюватимуть їх. Дослідження ШІ вже займають значне місце в літературі. Запропоновані алгоритми мають на меті зменшити кількість помилок у діагностиці та плануванні лікування для клініцистів, обтяжених великим робочим навантаженням, і звести до мінімуму помилки, спричинені людським фактором. Очікується, що ці системи забезпечать значні переваги з точки зору здоров'я пацієнтів, витрат і часу, особливо в медичних центрах, які стикаються з нестачею лікарів. Здатність ШІ аналізувати необроблені дані також створює

підґрунтя для нової галузі досліджень і прогресу в лікуванні з потенціалом для технологічних і наукових проривів. Ще однією характеристикою ШІ, яка вимагає від фахівців постійного навчання, є те, що ШІ постійно змінюється, тому фахівці повинні прагнути бути завжди вмотивованими, поінформованими і йти в ногу з технологіями. ШІ, як очікується, змінить стоматологію в значущому сенсі, починаючи з поточних можливостей, майбутньої точності і, найголовніше, турботи про пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному значенні вивчення можливості використання ШІ у стоматології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References:

- Schleyer TK, Thyvalikakath TP, Spallek H, Torres-Urquidy MH, Hernandez P, Yuhaniak J. Clinical computing in general dentistry. *J Am Med Inform Assoc.* 2006; 13(3):344-52. DOI: 10.1197/jamia.M1990
- Chae YM, Yoo KB, Kim ES, Chae H. The adoption of electronic medical records and decision support systems in Korea. *Health Inform Res.* 2011; 17(3):172-7. DOI: 10.4258/hir.2011.17.3.172
- Ding H, Wu J, Zhao W, Matinlinna JP, Burrow MF and Tsoi JKH. Artificial intelligence in dentistry-A review. *Front. Dent. Med.* 2023; 4:1085251. DOI: 10.3389/fdmed.2023.1085251
- Fang G, Chow MC, Ho JD, He Z, Wang K, Ng T, et al. Soft robotic manipulator for intraoperative MRI-guided transoral laser microsurgery. *Sci Robot.* 2021; 6(57):eabg5575. DOI: 10.1126/scirobotics.abg5575
- Flowers JC. Strong and weak AI: deweyan considerations. *AAAI Spring symposium: towards conscious AI systems.* 2019.
- Semerci ZM, Yardımcı S. Empowering Modern Dentistry: The Impact of Artificial Intelligence on Patient Care and Clinical Decision Making. *Diagnostics.* 2024; 14:1260. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121260>
- Norgeot B, Quer G, Beaulieu-Jones BK, Torkamani A, Dias R, Gianfrancesco M, et al. Minimum information about clinical artificial intelligence modeling: the MI-CLAIM checklist. *Nat Med.* 2020; 26(9):1320-4. DOI: 10.1038/s41591-020-1041-y
- Huang Y-P, Lee S-Y. An Effective and Reliable Methodology for Deep Machine Learning Application in Caries Detection. *medRxiv.* 2021.
- Fukuda M, Inamoto K, Shibata N, Arijji Y, Yanashita Y, Kutsuna S, et al. Evaluation of an artificial intelligence system for detecting vertical root fracture on panoramic radiography. *Oral Radiol.* 2020; 36(4):337-43. DOI: 10.1007/s11282-019-00409-x
- Vadlamani R. Application of machine learning technologies for detection of proximal lesions in intraoral digital images: in vitro study. Louisville, Kentucky, USA: University of Louisville. 2020. DOI: 10.18297/etd/3519
- Setzer FC, Shi KJ, Zhang Z, Yan H, Yoon H, Mupparapu M, et al. Artificial intelligence for the computer-aided detection of periapical lesions in cone-beam computed tomographic images. *J Endod.* 2020; 46(7):987-93. DOI: 10.1016/j.joen.2020.03.025

12. Jaiswal P, Bhirud S. Study and analysis of an approach towards the classification of tooth wear in dentistry using machine learning technique. IEEE International conference on technology, research, and innovation for betterment of society (TRIBES). IEEE. 2021.
13. Shetty H, Shetty S, Kakade A, Shetty A, Karobari MI, Pawar AM, et al. Threedimensional semi-automated volumetric assessment of the pulp space of teeth following regenerative dental procedures. *Sci Rep.* 2021; 11(1):21914. DOI: 10.1038/s41598-021-01489-8
14. Lee J-H, Kim D-H, Jeong S-N, Choi S-H. Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J Dent.* 2018; 77:106-11. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.07.015
15. Kühnisch J, Meyer O, Hesenius M, Hickel R, Gruhn V. Caries detection on intraoral images using artificial intelligence. *J Dent Res.* 2021; 101(2). DOI: 10.1177/00220345211032524.
16. Schwendicke F, Rossi J, Göstemeyer G, Elhennawy K, Cantu A, Gaudin R, et al. Cost-effectiveness of artificial intelligence for proximal caries detection. *J Dent Res.* 2021; 100(4):369-76. DOI: 10.1177/0022034520972335
17. Chen Y-W, Stanley K, Att W. Artificial intelligence in dentistry: current applications and future perspectives. *Quintessence Int.* 2020; 51(3):248-57. DOI: 10.3290/j.qi.a43952
18. Krois J, Ekert T, Meinhold L, Golla T, Kharbot B, Wittemeier A, et al. Deep learning for the radiographic detection of periodontal bone loss. *Sci Rep.* 2019; 9(1):1-6. DOI: 10.1038/s41598-019-44839-3
19. Bulbuk OI, Hrynishak EB, Bulbuk OV. vynakhidnyky; Ivano-Frankivskiyi natsionalnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk. Sposib vyznachennia obiemu defektiv tverdykh tkanyn zubiv. Patent Ukrainy na korysnu model. 2010; 51592.
20. Ozhohan ZR, Bulbuk OI, Buherchuk OV. Klinika, diahnozyka ta ortopedychni metody likuvannia zakhvoriuvan parodonta [Clinic, diagnostic and orthopedic methods of treatment of periodontal diseases]. Ivano-Frankivsk.[in Ukrainian]. 2008.
21. Lee J-H, Kim D-H, Jeong S-N, Choi S-H. Diagnosis and prediction of periodontally compromised teeth using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J Periodontal Implant Sci.* 2018; 48(2):114-23. DOI: 10.5051/jpis.2018.48.2.114
22. Yauney G, Rana A, Wong LC, Javia P, Muftu A, Shah P. Automated process incorporating machine learning segmentation and correlation of oral diseases with systemic health. 41st Annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society (EMBC). IEEE. 2019.
23. Proffita WR. The evolution of orthodontics to a data-based specialty. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117(5):545-7. DOI: 10.1016/S0889-5406(00)70194-6
24. Junaid N, Khan N, Ahmed N, Abbasi MS, Das G, Maqsood A. Development, application, and performance of artificial intelligence in cephalometric landmark identification and diagnosis: a systematic review. *Healthcare.* 2022; 10(12):2454. DOI: 10.3390/healthcare10122454
25. Thanathornwong B. Bayesian-based decision support system for assessing the needs for orthodontic treatment. *Healthc Inform Res.* 2018; 24(1):22-8. DOI: 10.4258/hir.2018.24.1.22
26. Xie X, Wang L, Wang A. Artificial neural network modeling for deciding if extractions are necessary prior to orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2010; 80(2):262-6. DOI: 10.2319/111608-588.1
27. Jung S-K, Kim T-W. New approach for the diagnosis of extractions with neural network machine learning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016; 149(1):127-33. DOI: 10.1016/j.ajodo.2015.07.030
28. Park J-H, Hwang H-W, Moon J-H, Yu Y, Kim H, Her S-B, et al. Automated identification of cephalometric landmarks: part 1—comparisons between the latest deep-learning methods YOLOV3 and SSD. *Angle Orthod.* 2019; 89(6):903-9. DOI: 10.2319/022019-127.1
29. Hwang H-W, Park J-H, Moon J-H, Yu Y, Kim H, Her S-B, et al. Automated identification of cephalometric landmarks: part 2—might it be better than human? *Angle Orthod.* 2020; 90(1):69-76. DOI: 10.2319/022019-129.1
30. Bulatova G, Kusnoto B, Grace V, Tsay TP, Avenetti DM, Sanchez FJC. Assessment of automatic cephalometric landmark identification using artificial intelligence. *Orthod Craniofac Res.* 2021; 24:37-42. DOI: 10.1111/ocr.12542
31. Choi H-I, Jung S-K, Baek S-H, Lim WH, Ahn S-J, Yang I-H, et al. Artificial intelligent model with neural network machine learning for the diagnosis of orthognathic surgery. *J Craniofac Surg.* 2019; 30(7):1986-9. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005650
32. Cui Z, Li C, Chen N, Wei G, Chen R, Zhou Y, et al. TSegnet: an efficient and accurate tooth segmentation network on 3D dental model. *Med Image Anal.* 2021; 69:101949. DOI: 10.1016/j.media.2020.101949
33. Cui Z, Fang Y, Mei L, Zhang B, Yu B, Liu J, et al. A fully automatic AI system for tooth and alveolar bone segmentation from cone-beam CT images. *Nat Commun.* 2022; 13(1):1-11. DOI: 10.1038/s41467-022-29637-2
34. Cui Z, Zhang B, Lian C, Li C, Yang L, Wang W, et al. Hierarchical morphologyguided tooth instance segmentation from CBCT images. *International conference on information processing in medical imaging.* Springer. 2021.
35. Choi E, Lee S, Jeong E, Shin S, Park H, Youm S, et al. Artificial intelligence in positioning between mandibular third molar and inferior alveolar nerve on panoramic radiography. *Sci Rep.* 2022; 12(1):1-7. DOI: 10.1038/s41598-021-99269-x
36. Aubreville M, Knipfer C, Oetter N, Jaremenko C, Rodner E, Denzler J, et al. Automatic classification of cancerous tissue in laserendomicroscopy images of the oral cavity using deep learning. *Sci Rep.* 2017; 7(1):1-10. DOI: 10.1038/s41598-017-12320-8
37. Xu B, Wang N, Chen T, Li M. Empirical evaluation of rectified activations in convolutional network. *arXiv preprint arXiv:150500853.* 2015.
38. Dhillon H, Chaudhari PK, Dhingra K, Kuo R-F, Sokhi RK, Alam MK, et al. Current applications of artificial intelligence in cleft care: a scoping review. *Front Med.* 2021; 8:1-14. DOI: 10.3389/fmed.2021.676490

39. Chang HY, Jung CK, Woo JI, Lee S, Cho J, Kim SW, et al. Artificial intelligence in pathology. *J Pathol Transl Med.* 2019; 53(1):1-12. DOI: 10.4132/jptm.2018.12.16
40. Warin K, Limprasert W, Suebnukarn S, Jinaporntham S, Jantana P, Vicharueang S. AI-based analysis of oral lesions using novel deep convolutional neural networks for early detection of oral cancer. *PLoS One.* 2022; 17(8):e0273508. DOI: 10.1371/journal.pone.0273508
41. James BL, Sunny SP, Heidari AE, Ramanjinappa RD, Lam T, Tran AV, et al. Validation of a point-of-care optical coherence tomography device with machine learning algorithm for detection of oral potentially malignant and malignant lesions. *Cancers.* 2021; 13(14):3583. DOI: 10.3390/cancers13143583
42. Heidari AE, Pham TT, Ifegwu I, Burwell R, Armstrong WB, Tjoseon T, et al. The use of optical coherence tomography and convolutional neural networks to distinguish normal and abnormal oral mucosa. *J Biophotonics.* 2020; 13(3):e201900221. DOI: 10.1002/jbio.201900221
43. Chen Y, Lee JKY, Kwong G, Pow EHN Pow, Tsoi JKH. Morphology and fracture behavior of lithium disilicate dental crowns designed by human and knowledge-based AI. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2022; 131:105256. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2022.105256
44. Hwang J-J, Azernikov S, Efros AA, Yu SX. Learning beyond human expertise with generative models for dental restorations. 2018 March. DOI: 10.48550/arXiv.1804.00064
45. Tian S, Wang M, Dai N, Ma H, Li L, Fiorenza L, et al. DCPR-GAN: dental crown prosthesis restoration using two-stage generative adversarial networks. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021; 26(1):151-60. DOI: 10.1109/JBHI.2021.3119394
46. Wei J, Peng M, Li Q, Wang Y. Evaluation of a novel computer color matching system based on the improved back-propagation neural network model. *J Prosthodont.* 2018; 27(8):775-83. DOI: 10.1111/jopr.12561
47. Yamaguchi S, Lee C, Karaer O, Ban S, Mine A, Imazato S. Predicting the debonding of CAD/CAM composite resin crowns with AI. *J Dent Res.* 2019; 98(11):1234-8. DOI: 10.1177/0022034519867641
48. Rokaya D, Kongkiatkamon S, Heboyan A, Dam VV, Amornvit P, Khurshid Z, et al. 3D-Printed Biomaterials in biomedical application. In: S Jana, S Jana, editors. *Functional biomaterials: drug delivery and biomedical applications.* Singapore:Springer Singapore. 2022. p. 319-39.
49. Sporrying J, Hommelhoff Jensen K. Bayes Reconstruction of missing teeth. *J Math Imaging Vis.* 2008; 31(2):245-54. DOI: 10.1007/s10851-008-0081-6
50. Zhang J, Xia JJ, Li J, Zhou X. Reconstruction-Based digital dental occlusion of the partially edentulous dentition. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2017; 21(1):201-10. DOI: 10.1109/JBHI.2015.2500191
51. Chen Q, Lin S, Wu J, Lyu P, Zhou Y. Automatic drawing of customized removable partial denture diagrams based on textual design for the clinical decision support system. *J Oral Sci.* 2020; 62(2):236-8. DOI: 10.2334/josnusd.19-0138
52. Cheng C, Cheng X, Dai N, Jiang X, Sun Y, Li W. Prediction of facial deformation after complete denture prosthesis using BP neural network. *Comput Biol Med.* 2015; 66:103-12. DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.08.018

UDC 616.31-07+616.314-007+ 004.8

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MODERN DENTISTRY (LITERATURE REVIEW)

O.I. Bulbuk, O.V. Bulbuk*, O.V. Shutak,
Y.I. Sykhorebskyi
*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Orthopedic Dentistry,
Department of Stomatology of ESIFE, Ivano-Frankivsk,

ORCID ID: 0000-0001-9229-9334

Scopus ID: 57216633783,

e-mail: obulbuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-8985-8254

Scopus ID: 57209793543,

e-mail: ovbulbuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0003-2874-4378,

e-mail: oshutak@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0007-2077-5515,

e-mail: ysukhorebskyi@ifnmu.edu.ua

Abstract. The application of artificial intelligence (AI) in medicine, particularly in dentistry, presents new opportunities for diagnosis, treatment, and data management. AI is becoming increasingly prevalent in dentistry, contributing to improved diagnostic accuracy and treatment efficiency. It can be regarded as a valuable tool that helps reduce the workload of dentists and healthcare professionals. The advantages of AI extend beyond traditional approaches: rather than analyzing a single source of information focused on a specific disease, Artificial intelligence is capable of processing multimodal data (e.g., a combination of medical images, age, gender, body mass index, smoking habits, blood pressure, and other parameters). This enables diagnostic outcomes that surpass the capabilities of human analysis. The primary AI applications in dentistry include machine learning, deep learning, and computer vision.

To conduct an analysis of scientific sources on artificial intelligence applications across various fields of dentistry.

A comprehensive search and analysis of scientific publications were performed using the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases. The study employed theoretical generalization, formalization, analysis, and synthesis methods.

Artificial intelligence serves as a transformative force in the modern digital revolution, impacting various sectors of the economy and performing tasks that traditionally require human intelligence. Its integration into dentistry is particularly notable, offering innovative and enhanced approaches to diagnostic imaging, treatment planning, and patient care management. This review aims to explore how AI is evolving within dentistry and its profound impact on the profession. Beginning with

fundamental concepts and progressing to the latest advancements, AI methods such as deep learning and neural networks are now employed for detecting dental diseases, making treatment decisions, planning procedures, predicting treatment outcomes, and forecasting disease progression. These AI-driven approaches have demonstrated high efficacy and, in some complex cases, have even surpassed human capabilities in analyzing diverse datasets. This is especially evident in AI's role in enhancing the precision of dental imaging and assisting in clinical decision-making. Artificial intelligence is actively utilized in various dental specialties, including therapeutic dentistry, prosthodontics, orthodontics, and periodontology. Deep

learning algorithms contribute to caries detection, orthodontic treatment planning, implant success prediction, and the design of digital dental restorations. The study identifies the potential of AI to enhance diagnostic accuracy and treatment quality, alongside challenges related to ethical and legal considerations.

Artificial intelligence is a valuable tool in dentistry that can improve diagnostic precision, optimize treatment processes, and reduce human errors. Further research is needed to standardize algorithms and integrate AI into clinical practice.

Keywords: artificial intelligence, dentistry, machine learning, deep learning, diagnosis, treatment.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 11.03.2025 р.

Стаття прийнята до друку 01.06.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.108

УДК 615.8:616-001.3:616.89-008.441.3:355.233:616-082

МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ БОЙОВИХ ТРАВМ: ІНТЕГРАЦІЯ ФІЗИЧНОЇ ТА ПСИХОЛОГІЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

А.В. Кульматицький¹, І.С. Клименко², О.В. Ковальчук³¹ *Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра невропатології та нейрохірургії, м. Львів, Україна*² *Міжрегіональна академія управління персоналом, кафедра медичної психології, м. Київ, Україна*³ *Мелітопольський державний педагогічний університет імені Богдана Хмельницького, кафедра біології людини та екології, м. Запоріжжя, Україна*

ORCID ID: 0000-0003-3486-1143, e-mail: andriykulm@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3119-7494, e-mail: neffalimm@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4249-8751, e-mail: ksusha.mgu@gmail.com

Резюме. У наш час життя населення України суттєво змінилося, відбулися серйозні зміни в усіх сферах життя людей і суспільства в цілому. Причиною цього стало широкомасштабне вторгнення російських військ на територію України в лютому 2022 року та збільшення військового персоналу. Окрім бойового досвіду, військово-вслужбовці отримують фізичні та психологічні травми, які суттєво змінюють їхній стан. Внаслідок цього учасники бойових дій страждають від важких фізичних та психічних розладів і важко повертаються до нормального життя. Серед психологічних наслідків війни найбільш значущими є збільшення рівня посттравматичного стресового розладу, тривоги та депресії. Тому необхідно знайти ефективні методи адаптації, фізичної та психологічної реабілітації після бойової травми.

Для вирішення завдання було проведено систематичний огляд наукової літератури та вивчено питання ефективності та прийнятності фізичних та психологічних методів лікування бойових травм у військових, вивчено як зарубіжний, так і вітчизняний досвід.

Встановлено складові медичної, психологічної, соціальної, професійної реабілітації та показана необхідність консультативної підтримки. Психологічні інтервенції є ефективними для лікування посттравматичних стресових розладів, тривоги та депресії, покращення сну у людей з історією бойових травматичних подій. Доведено, що ефективна допомога подолання стресу та посттравматичних розладів здійснюється при поєднанні роботи фахівців з соціальної підтримки та психологічної допомогою.

Отже, мультидисциплінарні команди, які здійснюють фізичні та психологічні заходи, спрямовані на роботу з травмою, ефективні для лікування проблем психічного здоров'я та супутніх захворювань у людей, які зазнали бойової травми. Саме злагоджена робота хірургів, реабілітологів, психологів може сприяти більш швидкій реабілітації.

Ключові слова: війна, військові, фізичне здоров'я, психологічний стан, порушення, спеціалізована допомога, медицина, хронічний біль, посттравматичний стресовий розлад.

Вступ. Військові конфлікти, війна та переслідування передбачають виникнення різноманітних травм як у військових, так і в цивільних у зонах бойових дій. Бойові травми можуть бути причиною серйозних фізичних і психічних розладів. Травми, які виникають в бойових умовах, викликають множинні проникаючі поранення, ампутації кінцівок, травми головного або спинного мозку, іноді важкі опіки тощо. Ефективність засобів захисту та первинної медичної допомоги дозволяють пораненим вижити, часто ціною серйозно погіршених функціональних прогнозів. Після отримання первинної медичної та хірургічної допомоги необхідна подальша високоспеціалізована допомога. Багатопрофільні команди фізичної медицини та реабілітації залучаються до роботи з пораненими, щоб розпочати реабілітацію та допомогти у соціальній та професійній реінтеграції. Ця підтримка може відбуватися у два етапи: первинна фаза «гострої реабілітації» спрямована на запобігання та лікування ускладнень і початок перенавчання повсякденній діяльності;

другий етап «реабілітації-реінтеграції» охоплює як медичну, так і соціальну сфери.

У наш час реалізація ефективної індивідуальної реабілітації військових після бойових травм вимагає співпраці команд фізичної та психологічної реабілітації разом з різними посадовими особами військової установи. Крім того, необхідно створити нові умови, специфічні для військового середовища та адаптовані до поранених на війні: створення відповідних підрозділів реабілітації та реінтеграції поранених у війні; використання нових технологій, фінансування розробки та виробництва протезів; розробка програм спортивної реабілітації; створення інструментів для сприяння соціальній та сімейній реінтеграції. Паралельно з цим необхідно проводити підготовку висококваліфікованих спеціалістів, навчання щодо фізичної та психічної допомоги кожному пораненому, від первинної допомоги у військовому госпіталі до спеціалізованих військових медичних та реабілітаційних центрів.

У зв'язку з цим, фізична та психологічна реабілітація стають одними з головних і необхідних елементів підтримки військовослужбовців, що потребує створення відповідної системно-комплексної структури, яка здатна адаптувати фізично-психологічне відновлення військових після бойової травми до сьогоднішніх реалій.

Мета роботи: визначити особливості мультидисциплінарного підходу до лікування бойових травм для ефективної фізичної та психологічної реабілітації.

Матеріали та методи. Війна чи збройний конфлікт є одним із найтяжчих лих, спричинених людиною. Це часто супроводжується травмами тіла та психіки, руйнуванням, значними економічними та соціальними витратами, додатковими довгостроковими негативними наслідками. Дослідження щодо впливу війни на психологічний стан вказують на негативний вплив страждань, тривоги та невизначеності на індивідуальну та соціальну стійкість як цивільного населення, так і військових [1, 2]. Було встановлено, що у військових, які зазнали бойових травм різного характеру та ступеня тяжкості, відмічається посилення стресу, депресії та тривоги, емоційне виснаження та безсоння [3-6]. У роботі Засекіна та ін. було встановлено зв'язок між моральною травмою та посттравматичним стресовим розладом разом із тривогою та депресією, які розвиваються в умовах війни, що триває. Моральна шкода визначається як емоційна реакція на особисті дії або спостереження за діями інших, які суперечать моральним цінностям і моральним переконанням. Їх порушення призводить до емоцій сорому, провини, гніву, огиди та руйнування основних переконань, пов'язаних із самозвинуваченням, розчаруванням у владі, втратою релігійної віри та довіри до інших. Емоційний дистрес, що виникає через розбіжності між високими моральними переконаннями та вимушеною низькоморальною поведінкою, визначається як моральна травма, яка стала однією з ключових конструкцій в оцінці та лікуванні посттравматичного стресового розладу, пов'язаного з бойовою травмою [6, 7].

Військові дії можуть призвести до потреби в комплексній допомозі, пов'язаній як з фізичною, так і з психологічною травмою, найчастіше хронічним болем і посттравматичним стресовим розладом [5, 8]. Необхідно зазначити, що близько третини військовослужбовців, які мають бойову травму та страждають від симптомів посттравматичного стресового розладу, не звертаються за психологічною допомогою, що пов'язують зі страхом перед проявами слабкості, виникненням неповаги та загрози щодо їх військових здібностей [9]. Саме тому фізична та психологічна реабілітація повинні проводитись разом та сприяти адаптації військових до нових умов життя.

Тепер після бойової травми встановлюють основні симптоми посттравматичного стресового розладу (підвищена тривога та емоційне збудження, уникнення та заціпеніння, повторне переживання травматичної події) та додаткові симптоми, пов'язані з порушеннями самоорганізації (афективна дисрегуляція, негативна самооцінка та міжособистісні проблеми) [10]. У той час як феноменологія та діагностика посттравматичних стресових розладів є добре встановленими, концепція моральної травми є відносно новою та

визначається як сильна когнітивна та емоційна реакція після подій, які порушують моральні принципи та переконання людини. Результати досліджень підтверджують надійний зв'язок між моральною травмою, наслідками посттравматичного стресового розладу та погіршенням психічного здоров'я, зокрема через підвищення рівня тривоги і депресії [11, 12].

За останні роки в цій галузі було досягнуто значних успіхів, розроблено нові методи та підходи до реабілітації, покращено розуміння фізичної та психологічної травм, які переживають у військовослужбовців. Основні напрямки досліджень включають визначення індивідуальних відмінностей у відповідях на травму, визначення нових підходів до реабілітації, встановлення ролі соціального середовища, розробка нових технологій у реабілітації та профілактиці довгострокових психологічних травм [9].

Результати дослідження та їх обговорення. Враховуючи складність і різноманітність фізіологічних, фізичних, когнітивних, поведінкових та емоційних проявів бойової травми, необхідний цілісний підхід по догляду за пацієнтом протягом усього періоду лікування. В наш час фізичне та психологічне лікування, відновлення після бойових травм є комплексним процесом, який повинен бути спрямований на відновлення, насамперед, фізичного, психічного стану, а також і соціального благополуччя осіб. До цього процесу необхідно залучати медичну, психологічну, соціальну та професійну підтримку. Це дозволить людині повернутися до нормального життя та інтегруватися в цивільне суспільство. Виділяють такі складові психологічного лікування та реабілітації:

- ✓ Медична.
- ✓ Психологічна.
- ✓ Соціальна.
- ✓ Професійна.
- ✓ Консультативна підтримка.

Медична реабілітація спрямована на лікування та відновлення саме фізичного здоров'я (проведення медичних оглядів, діагностика, лікування захворювань і травм, отриманих під час бойових дій), фізіотерапія та програми (фізіотерапевтичні процедури, масаж, лікувальна фізкультура, яка сприяє відновленню рухової активності та фізичної витривалості), лікування хронічних захворювань (спеціалізовані програми лікування для ветеранів із хронічними захворюваннями, зокрема посттравматичним стресовим розладом).

Психологічна реабілітація, що включає психологічну діагностику та консультування (індивідуальні та групові сеанси з психотерапевтами для обговорення пережитого досвіду та зниження рівня стресу), психотерапію (спеціалізовані методи лікування посттравматичних стресових розладів) та інших психологічних проблем), психоедукацію (освітні програми щодо управління стресом, технік саморегуляції та підтримки один одного). Індивідуальна когнітивно-поведінкова терапія, орієнтована на травму, і терапія десенсибілізації та переробки рухів очей є ефективними для зменшення симптомів посттравматичного стресового розладу [10].

Психологічна реабілітація – це систематичне психологічне втручання, спрямоване на відновлення психічної діяльності та здоров'я військовослужбовців,

які зазнали психологічної травми під час бойових дій. Метою військово-психологічної реабілітації є збереження та відновлення фізичного та психічного здоров'я військовослужбовців. Відновлення фізичної і розумової працездатності та волі до виконання службових обов'язків зменшує частоту і вираженість наслідків бойової психологічної травми у вигляді посттравматичних стресових станів, які досягають максимальної інтенсивності при розвитку посттравматичного стресового розладу і хронічних психопатологічних змін особистості.

Встановлено, що психологічна допомога вимагає проведення психологічних абілітаційних заходів. Абілітація спрямована на набуття знань і навичок, необхідних для самостійного життя в соціальному середовищі, тобто на усвідомлення власних здібностей і обмежень, соціальних ролей, розуміння прав і обов'язків, здатності до самообслуговування [9]. Під психологічною допомогою військові психологи розуміють цілеспрямовану діяльність людини, спрямовану на розширення психологічних можливостей іншої людини в особистісному та соціальному функціонуванні. Обсяг психологічної підтримки включає досить широкий спектр реабілітаційних заходів: психотерапія, консультування, психологічна корекція, психологічна реабілітація, психопрофілактика, психологічний розвиток. Основними принципами реабілітації є послідовність і поетапність [13].

Соціальна реабілітація у формах соціальної підтримки (надання соціальних послуг, допомога у вирішенні побутових проблем, забезпечення житлом, юридичні консультації), інтеграції в громаду (організація заходів для ветеранів та їх сімей, що сприяють їх соціалізації та залученню до громадського життя), підтримки сімей (надання допомоги членам сімей ветеранів, загиблих, включаючи психологічну підтримку та консультації з питань виховання дітей).

Професійна реабілітація, що передбачає професійну підготовку та перепідготовку (організація курсів навчання та підвищення кваліфікації для ветеранів з метою покращення їх конкурентоспроможності на ринку праці), працевлаштування (допомога у пошуку роботи, співпраця з роботодавцями, надання інформації про вакансії), розвиток підприємництва та підтримку ветеранів у започаткуванні власного бізнесу, консультації з питань підприємництва, доступ до фінансових ресурсів та грантових програм.

Інформаційно-консультативна підтримка відбувається шляхом інформування про доступні послуги та програми реабілітації, законодавчі права ветеранів та їх сімей, проведення консультацій з медичних, психологічних, соціальних та професійних питань, реалізацію освітніх програм, семінарів та тренінгів для ветеранів та їх сімей, спрямованих на підвищення їх обізнаності та адаптації до мирного життя.

Періоди війни чи збройних конфліктів викликають у військових осіб різноманітні механізми подолання стресів, які спрямовані на те, щоб допомогти людині продовжувати своє функціонування. У науковій літературі можна знайти кілька факторів захисту та вразливості людей під час та після кризи чи лиха [14, 15]. Так, захисні фактори (такі як надія та моральний дух) є кращими провісниками стійкості до стресових негараздів порівняно з факторами вразливості (такими

як рівень тривоги та депресивних симптомів, а також відчуття небезпеки). Під час тривалого впливу стресових факторів, таких як бойові травми та наслідки після них, захисні фактори збільшують здатність окремих людей підтримувати оптимізм щодо свого майбутнього і мають більший рівень стійкості та краще адаптуються до нових умов життя [15, 16].

Доведено, що особистісні ресурси людини та її здатність справлятися з проблемами мають вирішальне значення та є предикторами психологічної реакції людини на травму. Наприклад, молодший вік, вищий рівень травми, відсутність релігійної приналежності та нижча релігійність корелюють із підвищеною тяжкістю симптомів моральної травми [12].

Все більше досліджень зосереджено на розвитку більш глибокого розуміння взаємодії між хронічним болем і посттравматичним стресовим розладом. Дослідження показують, що пацієнти з хронічним болем і посттравматичним стресовим розладом відчувають більш інтенсивний біль і афективний дистрес, вищі рівні втручання в життя і більшу інвалідність, ніж пацієнти або з болем, або з одним лише посттравматичним стресовим розладом. Ветерани, які мають як хронічний біль, так і посттравматичний стресовий розлад, демонструють значно вищі рівні дезадаптивних стратегій подолання та переконань щодо болю, зокрема більш катастрофічне та емоційне сприйняття болю, менший контроль над ним, порівняно з ветеранами, які страждають лише від хронічного болю [8].

Науковці визначили риси особистості, які знижують ризик розвитку посттравматичного стресового розладу, такі як екстраверсія, приємність, відкритість до досвіду та сумлінність. В умовах воєнних конфліктів здатність осіб ефективно справлятися з труднощами була пов'язана з рівнями самоефективності, стійкості і витривалості [16, 17]. Серед особистих факторів, які сприяють посттравматичному росту, збереження позитивного погляду на життя відіграє вирішальну роль в успішному подоланні труднощів. Оптимістичним і повним надії особам може бути легше визначити та шукати нові можливості та сили після травми. Надія має вирішальне значення для того, щоб люди могли сприймати виклики, а не катастрофи, і виробляти стратегію їхнього подолання. Надія визначає когнітивно-мотиваційний стан, який спонукає та підтримує цілеспрямовані дії, тісно пов'язані з індивідуальними цілями та необхідним контролем над їх досягненням через особисті зусилля [16].

Процес адаптації військовослужбовців, які перенесли бойові травми до мирного середовища життя – це складний процес інтеграції до нових умов життя, який може супроводжуватися розвитком бар'єрних, стресових реакцій та посттравматичним стресовим розладом. Щоб допомогти таким людям успішно адаптуватися, їм необхідна підтримка фахівців у різних сферах, включаючи психологічну підтримку, медичну реабілітацію, юридичну допомогу, соціальний захист та допомогу з працевлаштуванням. Слід підкреслити важливість та актуальність фізичної та психологічної реабілітації військовослужбовців, які потрапили в бойову обстановку, а також необхідність подальших досліджень щодо удосконалення комплексної стратегії. Своєчасне та ефективне впровадження дозволить значній частині бійців швидко адаптуватися до

повсякденного життя, реінтегруватися в суспільство та уникнути багатьох психологічних і соціальних проблем. Для реабілітації та остаточної інтеграції в суспільство необхідні індивідуальні шляхи лікування мультидисциплінарними командами фахівців.

Висновки. Таким чином, військовий бій може призвести до нищівних, хронічних фізичних та/або психологічних травм. Бойова травма є основною причиною стійких фізичних, когнітивних, емоційних і поведінкових розладів у ветеранів і військовослужбовців. Сучасні дослідження показують, що поєднання медичної та психологічної терапії може виявитися ефективними для військових після бойових травм. Психофізичне відновлення та реабілітація після бойової травми вимагає мультидисциплінарного підходу, що включає медичні, психологічні, соціальні, професійні та культурні аспекти. Мультидисциплінарні команди, які здійснюють фізичні та психологічні заходи, спрямовані на роботу з травмою, ефективні для лікування проблем психічного здоров'я та супутніх захворювань у людей, які зазнали бойової травми. Кожна з цих форм спрямована на комплексне відновлення, яке допомагає людині, яка зазнала бойової травми повернутися до повноцінного життя, інтегруватися в суспільство та покращити якість свого життя. Саме злагоджена робота хірургів, реабілітологів, психологів, соціологів може сприяти більш швидкій реабілітації.

References:

- Kimhi S, Eshel Y, Marciano H, Adini B. Impact of the war in Ukraine on resilience, protective, and vulnerability factors. *Frontiers in public health*. 2023; 11:1053940. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1053940>
- The Lancet Regional Health-Europe. The regional and global impact of the Russian invasion of Ukraine. *The Lancet regional health. Europe*. 2022; 15:100379. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100379>
- Xu W, Pavlova I, Chen X, Petrytsa P, Graf-Vlachy L, Zhang SX. Mental health symptoms and coping strategies among Ukrainians during the Russia-Ukraine war in March 2022. *The International journal of social psychiatry*. 2023; 69(4):957-966. Available from: <https://doi.org/10.1177/00207640221143919>
- Kurapov A, Kalaitzaki A, Keller V, Danyliuk I, Kowatsch T. The mental health impact of the ongoing Russian-Ukrainian war 6 months after the Russian invasion of Ukraine. *Frontiers in psychiatry*. 2023; 14:1134780. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1134780>
- Huang MX, Huang CW, Harrington DL, et al. Resting-state magnetoencephalography source magnitude imaging with deep-learning neural network for classification of symptomatic combat-related mild traumatic brain injury. *Hum Brain Mapp*. 2021; 42(7):1987-2004. <https://doi.org/10.1002/hbm.25340>
- Miles SR, Martindale SL, Flanagan JC, et al. Putting the pieces together to understand anger in combat veterans and service members: Psychological and physical contributors. *J Psychiatr Res*. 2023; 159:57-65. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2023.01.013
- Zasiekina L, Duchyminska T, Bifulco A, Bignardi G. War trauma impacts in Ukrainian combat and civilian populations: Moral injury and associated mental health symptoms. *Mil Psychol*. 2024; 36(5):555-566. <https://doi.org/10.1080/08995605.2023.2235256>
- Otis JD, Comer JS, Keane TM, Checko Scioli E, Pincus DB. Intensive Treatment of Chronic Pain and PTSD: The PATRIOT Program. *Behav Sci (Basel)*. 2024; 14(11):1103. Available from: <https://doi.org/10.3390/bs14111103>
- Shelchenkova NL. Cotsialno-psykhologichna rehabilitatsiia uchasnykiv boiovykh dii [Social and psychological rehabilitation of combatants]. *Perspektyvy ta innovatsii nauky*. 2024; 10(44):1112-1120. Rezhym dostupu: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10\(44\)-1112-1120](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10(44)-1112-1120)
- Coventry PA, Meader N, Melton H, et al. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020; 17(8):e1003262. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003262>
- McEwen C, Alisic E, Jobson L. Moral injury and mental health: A systematic review and meta-analysis. *Traumatology*. 2021; 27(3):303-315. Available from: <https://doi.org/10.1037/trm0000287>
- Zasiekina L, Zasiekin S, Kuperman V. Post-traumatic Stress Disorder and Moral Injury Among Ukrainian Civilians During the Ongoing War. *J Community Health*. 2023; 48(5):784-792. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10900-023-01225-5>
- Kruk IM, Hryhus IM. Suchasnyki pohliad na psykhologichnu rehabilitatsiui viiskovosluzhbovtiv z posttravmatychnym stresovym rozladom [A modern view of psychological rehabilitation of military personnel with post-traumatic stress disorder]. *Rehabilitation and Recreation*. 2023; 15:50-56. [in Ukrainian].
- Surzykiewicz J, Skalski SB, Niesiobędzka M, Gladysz O, Konaszewski K. Brief screening measures of mental health for war-related dysfunctional anxiety and negative persistent thinking. *Personal Individ Differ*. 2022; 195:111697. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.paid.2022.111697>
- Kimhi S, Eshel Y, Marciano H, Adini B. Impact of the war in Ukraine on resilience, protective, and vulnerability factors. *Frontiers in public health*. 2023; 11:1053940. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1053940>
- Slezackova A, Malatincova T, Millova K, Svetlak M, Krafft AM. The moderating effect of perceived hope in the relationship between anxiety and posttraumatic growth during the Russian-Ukrainian war. *Frontiers in psychology*. 2024; 15:1440021. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1440021>
- Ghosn F, Chu T, Simon M, Braithwaite A, Frith M, Jandali J. The journey home: violence, anchoring, and refugee decisions to return. *Amer. Polit. Sci. Rev*. 2021; 15:982-998. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0003055421000344>

UDC 615.8:616-001.3:616.89-008.441.3:355.233:616-082

**MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE
TREATMENT OF COMBAT TRAUMA:
INTEGRATION OF PHYSICAL AND
PSYCHOLOGICAL REHABILITATION
(LITERATURE REVIEW)**

A.V. Kulmatytskyi¹, I.S. Klymenko², O.V. Kovalchuk³

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Neuropathology and Neurosurgery,
Lviv, Ukraine

² Academy of Personnel Management, Department of
Medical Psychology, Kyiv, Ukraine

³ Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical
University, Department of Human Biology and Ecology,
Zaporizhzhia, Ukraine

ORCID ID: 0000-0003-3486-1143,

e-mail: andriyikulm@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3119-7494,

e-mail: neffalimm@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4249-8751,

e-mail: ksusha.mgu@gmail.com

Abstract. Today's life in our country are undergoing significant changes that affect all spheres of life of our citizens and society as a whole. This is due to the war and the increasing number of military personnel. Among the psychological consequences of the war, the most significant are an increase in post-traumatic stress disorder, anxiety, and depression. Therefore, it is necessary to find effective ways of adaptation and physical and psychological rehabilitation after combat trauma.

In order to solve the research task, a systematic review of scientific literature was performed and the issue of the effectiveness and acceptability of physical and psychological methods of treating combat trauma in the military was studied, both foreign and domestic experience was studied. In recent years, there has been significant progress in this area, with the development of new methods and approaches to rehabilitation, as well as a deeper understanding of the psychological trauma experienced by the military. Key areas of research include individual differences in response to trauma, a comprehensive approach

to rehabilitation, the role of the social environment, new technologies in rehabilitation, and prevention of psychological trauma.

Psychological effects have been shown to negatively affect moral emotions, including feelings such as anger, shame, guilt, and disgust, in both military personnel and civilians. These emotions are associated with moral suffering for Ukrainians, including self-recrimination, disillusionment with the government, loss of religious faith, and loss of trust in others. The psychological distress that results from the conflict between high moral beliefs and forced low moral behavior is called moral trauma and is one of the central components in the assessment and treatment of combat-related post-traumatic stress disorder. It has been shown that effective assistance in overcoming stress and post-traumatic disorders is provided by combining the work of social support specialists and psychological assistance. It was noted that for effective physical and psychological treatment, recovery and rehabilitation after combat trauma, it is necessary to involve medical, psychological, social and professional support. This will allow a person to return to normal life and integrate into civilian society. The components of medical, psychological, social, and vocational rehabilitation are identified and the need for counseling support is shown. It has been established the psychological interventions are effective in the treatment of post-traumatic stress disorders, anxiety and depression, and in improving sleep in people with a history of combat traumatic events. Modern psychological assistance includes a fairly wide range of rehabilitation tools: psychotherapy, counseling, psychological correction, psychological rehabilitation, psychoprophylaxis, psychological development. The mandatory principles of rehabilitation are consistency and phasing

Conclusion. Thus, multidisciplinary teams of physical and psychological interventions focused on trauma are effective in treating mental health problems and comorbidities in people who have experienced combat trauma. It is the coordinated work of surgeons, rehabilitation therapists, and psychologists that can contribute to faster rehabilitation.

Keywords: war, military, physical health, psychological state, disorders, specialized care, medicine, chronic pain, post-traumatic stress disorder.

Стаття надійшла в редакцію 31.01.2025 р.

Стаття прийнята до друку 23.03.2025 р.

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.113
УДК 616-071+616.36+616.366**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРВИННОГО НЕАЛКОГОЛЬНОГО
СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЖОВЧНОГО МІХУРА
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

О.Ю. Фофанова, В.В. Феденько, З.Я. Гурик, Е.О. Кіндратів, І.Г. Лаб'як

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії,
м. Івано-Франківськ, Україна*

ORCID: 0000-0001-8276-0350, Scopus ID: 58144658100, email: ofofanova@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0009-0007-0736-1107, email: viktoriafedenko5@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1226-9202, email: zghuryk@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-3894-8484, Scopus ID: 57225206973, email: ekindrativ@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-1899-4627, email: ilabiak@ifnmu.edu.ua

Резюме. Проблема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) набуває все більшого значення, з кожним роком кількість хворих на це захворювання у світі зростає. Встановлено, що однією з причин розвитку НАСГ є порушення обміну речовин в організмі людини, що виникає при метаболічному синдромі. Крім того, зростає кількість таких ускладнень як хронічний холецистит (калькульозний і некалькульозний), який особливо часто зустрічається у пацієнтів із метаболічним синдромом. Первинний НАСГ є хронічним запальним захворюванням печінки, яке розвивається на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та характеризується прогресуючим ураженням гепатоцитів. Морфологічні зміни при НАСГ включають стеатоз, тобто накопичення жиру у гепатоцитах (макровезикулярний та мікровезикулярний), балонну дистрофію гепатоцитів (збільшення розмірів гепатоцитів з просвітленням цитоплазми), запалення (інфільтрація печінкової тканини лімфоцитами та іншими запальними клітинами) та фіброз (відкладення колагену в печінці, що може прогресувати до цирозу). При коморбідній патології жовчного міхура (ЖМ) можуть спостерігатися додаткові морфологічні зміни, пов'язані з холестазом: накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчних капілярах та проліферація жовчних протоків. У таких пацієнтів спостерігається активніший запальний процес у печінці, більш виражений фіброз і некроз гепатоцитів. Для ефективного лікування НАСГ за наявності коморбідної патології ЖМ необхідний комплексний підхід, що включає корекцію жовчовивідних порушень і антиоксидантну терапію.

Рання діагностика та комплексний підхід до лікування, що включає зміну способу життя, медикаментозну терапію та, за необхідності, хірургічне втручання, є важливими для запобігання прогресуванню захворювання та розвитку серйозних ускладнень, як-от цироз та гепатоцелюлярна карцинома. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на розробку індивідуалізованих схем терапії НАСГ з урахуванням коморбідної патології ЖМ, а також вивчення механізмів впливу жовчних кислот на прогресування запалення та фіброзу печінки.

Ключові слова: клініка, морфологія, неалкогольний стеатогепатит, коморбідність, патологія жовчного міхура, метаболічний синдром.

Вступ. В останні десятиліття проблема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) набуває все більшого значення, з кожним роком кількість хворих на це захворювання у світі зростає. Встановлено, що однією з причин розвитку НАСГ є порушення обміну речовин в організмі людини, що виникає при метаболічному синдромі. У цьому контексті деякі дослідники вважають НАСГ одним із компонентів метаболічного синдрому. Крім того, зростає кількість таких ускладнень як хронічний холецистит (калькульозний і некалькульозний), який особливо часто зустрічається у пацієнтів із метаболічним синдромом [1].

Первинний НАСГ є хронічним запальним захворюванням печінки, яке розвивається на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та характеризується прогресуючим ураженням гепатоцитів.

НАСГ – самостійна нозологічна одиниця, для якої характерні підвищення активності ферментів печінки в крові та морфологічні зміни в біоптатах печінки, подібні до змін при алкогольному гепатиті –

жирова дистрофія і запальна реакція. Однак хворі з НАСГ не вживають алкоголь у кількостях, здатних викликати пошкодження печінки [2]. Термін «неалкогольний» підкреслює відокремленість цієї нозологічної одиниці від алкогольної хвороби. Основною причиною розвитку стеатогепатиту вважають підвищений вміст у печінці вільних жирних кислот. Хоча НАСГ у більшості випадків має доброякісний перебіг і проходить безсимптомно, у низці випадків розвивається цироз печінки, портальна гіпертензія і печінкова недостатність [3].

Вперше позначення НАСГ запропоноване Н. Ludwig у співавторстві з іншими авторами в 1980 році. Фактично воно близьке до стеатозу печінки з мезенхімальною реакцією – терміна, який застосовували Н. Thaler, С. Д. Подимова та В. Б. Золотаревський у 60–70-х роках минулого століття [3].

Поширеність НАЖХП становить 25 % у всьому світі і значно вища у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом. Захворювання ЖМ також є розповсюдженою проблемою, особливо в розвинених

країнах. Поєднання цих двох клінічних проявів досить поширене, оскільки вони пов'язані з однаковими факторами ризику, як-от: ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія. Первинний НАСГ зазвичай виникає внаслідок метаболічних порушень, які призводять до збільшення накопичення тригліцеридів у гепатоцитах. Важливими етіологічними факторами є ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія та гіпертонічна хвороба. Коморбідна патологія ЖМ як холецистит або жовчнокам'яна хвороба може ускладнити перебіг НАСГ через додаткове навантаження на печінку та зміну метаболізму [4, 5].

НАЖХП/НАСГ досліджували і вітчизняні, й іноземні науковці. Заслужують на увагу праці О. Хухліна, присвячені етіології, епідеміології, особливостям клінічного перебігу та діагностики НЖХП [6], Т. Крючко, яка досліджувала етіопатогенез, діагностику та лікування неалкогольного стеатогепатиту в дітей [3] та Ю. Степанова зі співавторами, які вивчали клініко-морфологічні особливості стеатозу та фіброзу печінки [7].

Серед зарубіжних науковців варті уваги праці Т. Huby, E.L. Gautier, які досліджували імуноклітинні ознаки неалкогольного стеатогепатиту [8], М. Romero-Gómez [9], праці колективу авторів на чолі з S. Pouwels [10], E. Jennison [11], дослідження яких були зосереджені на біохімічних тестах і методах візуалізації, які використовуються для діагностики різних стадій НАЖХП/НАСГ та виборі сучасних підходів до лікування. Патогенез і лікування неалкогольного стеатогепатиту та його фіброзу досліджували Kuei-Chuan Lee, Shi Y., M. Tincora [12-14].

Коморбідна патологія ЖМ є важливим фактором, який обтяжує перебіг первинного НАСГ. Порушення моторики ЖМ та зростання рівня жовчних кислот у крові сприяють посиленню оксидативного стресу і хронічного запалення в печінці. Це може призводити до швидшого прогресування фіброзу та підвищення ризику розвитку цирозу печінки. Коморбідна патологія ЖМ, зокрема хронічний холецистит або жовчнокам'яна хвороба, значно ускладнює клінічну картину НАСГ і може впливати на його морфологічні особливості, а також створювати додаткові діагностичні та терапевтичні труднощі [15].

Зростаюча поширеність НАСГ, взаємний вплив НАЖХП/НАСГ та патології ЖМ, труднощі у лікуванні (потребує комплексного підходу та врахування особливостей обох захворювань), недостатня вивченість, оскільки механізми взаємодії між НАЖХП/НАСГ та патологією ЖМ до кінця не вивчені, роблять наше дослідження актуальним.

Метою дослідження є провести аналіз наукових праць щодо особливостей клінічних та морфологічних змін при НАСГ за наявності коморбідної патології ЖМ.

Об'єкт і методи дослідження. Проведений аналіз сучасних наукових публікацій авторів, які вивчають первинний НАСГ. Методи дослідження – історичний, бібліографічний, порівняння та узагальнення.

Результати дослідження та їх обговорення. Патогенез НАСГ є складним і багатофакторним. Основними механізмами є інсулінорезистентність (призводить до підвищеного надходження вільних жирних кислот у печінку та їх накопичення у вигляді

тригліцеридів), оксидативний стрес (надлишок жирних кислот призводить до утворення активних форм кисню, що пошкоджують гепатоцити), запалення (активація запальних клітин та вивільнення цитокінів сприяють прогресуванню стеатозу в стеатогепатит) та порушення мікробіоти кишечника (зміни складу кишкової мікрофлори можуть сприяти розвитку запалення та інсулінорезистентності) [14].

Наявність патології ЖМ може погіршувати перебіг НАСГ через порушення відтоку жовчі, оскільки холестаза може сприяти накопиченню токсичних жовчних кислот у печінці та посиленню запалення; підвищення рівня літохолової кислоти може індукувати апоптоз гепатоцитів [15].

Основними етіологічними чинниками НАСГ є ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, дисліпідемія. Ці фактори сприяють розвитку запальних змін у печінці, що призводить до прогресування захворювання.

Першою ознакою, що може свідчити про дану патологію, може бути ожиріння, зокрема ожиріння по абдомінально-вісцеральному типу. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, густіше інервована, має більш широку сітку капілярів і безпосередньо зв'язана з портальною системою. Вісцеральні адипоцити містять значну кількість адренорецепторів, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно незначну кількість α -2-адренорецепторів та рецепторів до інсуліну, що й спричиняє високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку до антиліполітичної дії інсуліну та забезпечує схильність до абдомінального ожиріння [16, 17]. Відомо, що адипоцити вісцеральної жирової тканини секретують вільні жирні кислоти (ВЖК), що потрапляють у портальну вену печінки. Високі концентрації ВЖК пригнічують поглинання інсуліну печінкою, що призводить до гіперінсулінемії та відносної інсулінорезистентності, яка поєднується з гіперглікемією та гіпертригліцеридемією. В умовах інсулінорезистентності при вісцеральному ожирінні внаслідок зміни активності ліпопротеїнази і печінкової тригліцеридліпази прогресують ознаки дисліпідемії, яку при метаболічному синдромі найповніше характеризує так звана ліпідна тріада: поєднання гіпертригліцеридемії, низького рівня ЛПВЩ і підвищення фракції дрібних щільних частинок ЛПНЩ. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є основними факторами, які призводять до розвитку цукрового діабету 2-го типу, при якому в подальшому виникає гіперглікемія, прогресує порушення секреції інсуліну β -клітинами і, відповідно, посилюється периферична інсулінорезистентність. Таким чином, вказані процеси при метаболічному синдромі самостійно або опосередковано спричинюють патологічний вплив на серцево-судинну систему і, зрештою, прискорюють розвиток атеросклеротичних судинних захворювань [18, 19].

Тривалий час НАСГ розглядався як стан із переважно доброякісним перебігом. Однак останніми роками було встановлено, що приблизно у 27 % пацієнтів протягом дев'яти років розвивається фіброз печінки, а у 9 % – цироз різного ступеня вираженості. За даними триваліших спостережень, прогресування фіброзу виявляється у 50% хворих на НАСГ, причому

у значної частини випадків процес перебігає без виражених клінічних проявів. НАСГ може виступати як морфологічним проявом різних захворювань, так і самостійною нозологічною одиницею [20]. Водночас його поліетіологічний характер та відсутність специфічних лабораторних маркерів для диференційної діагностики зумовлюють трактування жирової інфільтрації печінки як неспецифічної морфологічної відповіді на дії різного генезу, подібні за механізмом ушкодження. Такі процеси об'єднуються під морфологічним терміном «жирова інфільтрація печінки» [21, 22].

Прогресуванню жирової дегенерації печінки сприяє накопиченню жиру в ній або запаленню. Пріоритет віддають останньому, оскільки ним обумовлена велика частина гістологічних змін, які спостерігаються при прогресуванні НАСГ (від пошкодження мембран із некрозом клітин до активації зірчастих клітин перекисними альдегідами до продукції колагену). При цьому стеатогепатит (СГ) розглядається як запальний фактор, який індукує прогресування жирового переродження. Вже на стадії СГ встановлено суттєві зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу: посилення інтенсивності синтезу колагену, глікозаміногліканів, гострофазових білків на фоні достовірного зниження інтенсивності процесів колагенолізу і біосинтезу глікопротеїнів. Надмірне колагеноутворення, підвищений синтез цитокінів, що супроводжують активність патологічного процесу в печінці, стимулюють тромбоцити в системі внутрішньопечінкових вен до викиду тромбоцитарного фактора росту- α і трансформуючого фактора росту- β , що сприяє подальшому розвитку фіброзу. Індекс фіброзу зростає в міру збільшення активності СГ [23, 24].

Сполучення НАСГ із патологією ЖМ, зокрема калькульозним та некалькульозним холециститом, створює додаткове навантаження на функціональний стан печінки, обтяжуючи перебіг захворювання. Це зумовлено взаємопов'язаними патологічними процесами, як-от жовчний застій, запалення, і підсилення метаболічного дисбалансу [25].

НАСГ часто перебігає безсимптомно або з мінімальними клінічними проявами. Можливі такі симптоми як відчуття дискомфорту або важкості у правому підбер'ї, втомлюваність та слабкість, помірне підвищення активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ).

Наявність коморбідної патології ЖМ може маскувати симптоми НАСГ або додавати власні, а саме: біль у правому підбер'ї, що іррадіює у праве плече або спину (при жовчнокам'яній хворобі), нудоту, блювання (при холециститі), порушення травлення [26].

Клінічна картина первинного НАСГ може змінюватися від легких до важких форм.

Морфологічні зміни при НАСГ включають стеатоз, тобто накопичення жиру у гепатоцитах (макроемулярний та мікроемулярний), балонну дистрофію гепатоцитів (збільшення розмірів гепатоцитів з просвітленням цитоплазми), запалення (інфільтрація печінкової тканини лімфоцитами та іншими запальними клітинами) та фіброз (відкладення колагену в печінці, що може прогресувати до цирозу) [27].

При коморбідній патології ЖМ можуть спостерігатися додаткові морфологічні зміни, пов'язані із холестазом, як-от холестаз (накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчних капілярах) та проліферація жовчних протоків.

Морфологічно НАСГ характеризується жировою дистрофією гепатоцитів, запальною інфільтрацією печінкових часточок і фіброзом [28]. У випадках коморбідної патології ЖМ можуть спостерігатися зміни в структурі печінки, які ускладнюють діагностику та лікування. Наприклад, хронічний холецистит може призвести до порушення відтоку жовчі і подальшого розвитку холестазу, що негативно впливає на функцію печінки [29].

Основні клініко-морфологічні форми НАЖХП наведено у класифікації J. Ludwig [30], згідно з якою розрізняють:

– макроемулярну жирову хворобу печінки, без фіброзу, з мінімальними запальними змінами, для якої прогресування не характерне;

– мікроемулярну жирову хворобу печінки з помірними центролобулярними змішаними запальними інфільтраціями та наявністю у 3-й зоні помірного фіброзу, для якої характерне повільне прогресування, однак у частині випадків вона може призвести до стеатогенного ЦП;

– підгострий (субфульмінантний) НАСГ, при якому спостерігається жирова хвороба печінки (частіше за макро-мікроемулярним типом) із розвитком субмасивних, центрально-центрально-мостоподібних некрозів зі змішаними запальними інфільтраціями.

Діагностика НАСГ базується на:

1. Анамнезі та фізикальному обстеженні.
2. Лабораторних дослідженнях: оцінка активності печінкових ферментів, ліпідного профілю, рівня глюкози.
3. Ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів черевної порожнини: для виявлення стеатозу печінки та патології ЖМ.
4. Еластографії печінки: для оцінки ступеня фіброзу.
5. Біопсії печінки: є «золотим стандартом» діагностики НАСГ, але використовується не завжди через інвазивність процедури.

Функціональний стан печінки у хворих на НАСГ без патології ЖМ можна оцінити за допомогою лабораторних тестів, які включають визначення рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ), білірубину та альбуміну. Зазвичай спостерігається підвищення рівнів АЛТ і АСТ, що свідчить про запалення та ушкодження гепатоцитів. Оцінка функції печінки також може включати неінвазивні методи, зокрема еластографію для оцінки фіброзу [31].

Основними функціональними змінами стану печінки є:

1. Підвищення рівня печінкових ферментів: підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартамінотрансферази (АСТ) більш виражене порівняно з пацієнтами без супутнього холециститу; гама-глутамілтранспептидаза (ГГТП) та лужна фосфатаза (ЛФ) також мають підвищені показники, що свідчить про порушення жовчовивідної функції.

2. Порушення білірубінового обміну: у хворих з калькульозним холециститом частіше спостерігається підвищення загального і прямого білірубіну, що пов'язано з обструкцією жовчовивідних шляхів.

3. Зниження детоксикаційної функції печінки: зростання рівня аміаку та порушення синтезу сечовини можуть свідчити про погіршення детоксикаційної функції печінки.

4. Порушення синтетичної функції: зниження рівня альбуміну можливе при тривалому перебігу захворювання з розвитком фіброзу; показники протромбінового часу можуть бути змінені залежно від ступеня ураження печінки.

5. Посилення запальних процесів: хронічне запалення ЖМ супроводжується підвищенням рівнів С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкінів і фактора некрозу пухлин (ФНП- α), що посилює системний запальний фон і сприяє прогресуванню НАСГ.

6. Фіброз печінки: наявність патології ЖМ часто асоціюється з більш високими стадіями фіброзу через додаткові механічні та метаболічні впливи на печінкову тканину.

У разі наявності калькульозного холециститу можливим є більш виражене підвищення білірубіну та ферментів холестази через можливу обструкцію. Некалькульозний холецистит частіше асоціюється з хронічним запальним процесом, що також погіршує функціональні показники печінки, хоча ступінь холестази менш виражений [15].

Лікування НАСГ включає зміну способу життя (зниження ваги, дієта з обмеженням жирів та простих вуглеводів, регулярні фізичні навантаження), медикаментозну терапію (застосування препаратів, що покращують метаболізм, зменшують інсулінорезистентність, мають антиоксидантну та протизапальну дію) [32].

Лікування коморбідної патології ЖМ може включати консервативну терапію (дієта, спазмолітики, жовчогінні препарати), хірургічне лікування (холецистектомія (видалення ЖМ) при жовчокам'яній хворобі або холециститі) [33, 34].

Результати дослідження підкреслюють необхідність комплексного підходу до діагностики та лікування пацієнтів із НАСГ, що передбачає обов'язкову оцінку стану ЖМ. У таких випадках до терапії слід включати препарати, які нормалізують жовчоутворення та жовчовиведення, а також антиоксиданти для зниження рівня оксидативного стресу.

Висновки. Коморбідна патологія ЖМ обтяжує клінічний перебіг первинного НАСГ, зумовлюючи більш виражені симптоми та лабораторні зміни. Морфологічно у таких пацієнтів спостерігається активніший запальний процес у печінці, більш виражений фіброз і некроз гепатоцитів. Для ефективного лікування НАСГ за наявності коморбідної патології ЖМ необхідний комплексний підхід, що включає корекцію жовчовивідних порушень і антиоксидантну терапію.

Рання діагностика та комплексний підхід до лікування, що включає зміну способу життя, медикаментозну терапію та, за необхідності, хірургічне втручання, є важливими для запобігання прогресуванню захворювання та розвитку серйозних ускладнень, як от цироз та гепатоцелюлярна карцинома.

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на розробку індивідуалізованих схем терапії НАСГ із урахуванням коморбідної патології ЖМ, а також вивчення механізмів впливу жовчних кислот на прогресування запалення та фіброзу печінки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Zemlyanitsyna OV, Dunayeva IP, Savenkov VI, Sinayko VM, Maltseva YUV, Kravchun NO. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky: poshyrenist, etiolojiya i patohenez, napryamky diahnozyky ta terapiyi (ohlyad literatury ta vlasni dani). Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal. 2018; 14(7). Rezhym dostupu: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46929> DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777.
2. Sirchak YeS, Maroshan MT, Ustych OV, Kohutych II, Mihlias VH, Vainahii OM et al. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky – providnyi etioloichnyi faktor formuvannya subklinichnoi formy pechynkovoї entsefalopatii u khvorykh na tsyroz pechinky pislia COVID-19. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2024; 1(57). P. 162–168. Rezhym dostupu: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/61538>
3. Marchenko A.S. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu: analiz roboty endokrynolohichnoho viddilennia "Universytetskoї kliniky" KhNMU. *Suchasna medytsyna ochyma molodi: problemy i perspektivy vyryshennia: materialy naukovo-praktychnoi konferentsii molodykh vchenykh za uchastiu mizhnarodnykh spetsialistiv, prysviachenoi Dniu nauky, Kharkiv, 22 travnia 2020*. Kharkiv, 2020. S. 23. <https://repo.knmu.edu.ua/items/8d1df67c-668e-4614-bf11-c4b023a77e88>
4. Lakhno OV, Tsivenko OI, Bondiuk ML. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu. *European scientific discussions: Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference, Rome, Italy. 23–25 May 2021*. Rome, 2021. P. 62–67. Rezhym dostupu: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/29331>
5. Ryou M, Stylopoulos N, Baffy G. Nonalcoholic fatty liver disease and portal hypertension. *Explor Med*. 2020;1:149–69. DOI: <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00011>
6. Khukhlina O, Rachynska I, Mandryk O, Tkach Ye. Osoblyvosti klinichnoho perebihu steatotychnoi khvoroby pechinky, asotsiiovanoi z metabolichnoiu dysfunksiieiu, za komorbidnosti z nehospitalnoiu pnevmoniiieiu serednoi vazhkosti. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2024;93(1):46-55. DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.krm>
7. Stepanov YuM, Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Petishko OP. Udoskonalennia veryfikatsii fibrozu pechinky za dopomohoiu novykh minimal-no invazyvnykh markeriv u patsientiv zi steatotychnym zakhvoriuvanniam pechinky, asotsiiovanym z metabolizmom. *Biopolym. Cell*. 2024; 40(3):190-190. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000AC2>
8. Huby T, Gautier EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Immunol*. 2022

- Jul;22(7):429-443. DOI: 10.1038/s41577-021-00639-3
9. Romero-Gómez M. Non-alcoholic steatohepatitis. *Med Clin (Barc)*. 2022 Oct 28;159(8):388-395. English, Spanish. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.06.017>
 10. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022 Mar 14;22(1):63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
 11. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019 Jun;95(1124):314-322. DOI: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136316>
 12. 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: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0237>
 13. Shi Y, Dong H, Sun S, Wu X, Fang J, Zhao J et al. Protein-centric omics analysis reveals circulating complements linked to non-viral liver diseases as potential therapeutic targets. *Clin Mol Hepatol*. 2024 Jan;30(1):80-97. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0343>
 14. Tincopa MA, Loomba R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;8(7):660-670. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00066-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00066-3)
 15. Kichloo A, Solanki S, Haq KF, Dahiya D, Bailey B, Solanki D et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2021 Mar 22;12(2):14-24. DOI: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v12.i2.14>
 16. Liu ZT, Yang GW, Zhao X, Dong SH, Jiao Y, Ge Z, Yu A, Zhang XQ, Xu XZ, Cheng ZQ, Zhang X, Wang KX. Growth hormone improves insulin resistance in visceral adipose tissue after duodenal-jejunal bypass by regulating adiponectin secretion. *World J Diabetes*. 2024 Jun 15;15(6):1340-1352. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i6.1340>
 17. Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T et al. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J*. 2022 Feb 28;69(2):107-113. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej21-0725>
 18. Zeng Z, Chen M, Liu Y, Zhou Y, Liu H, Wang S et al. Role of Akkermansia muciniphila in insulin resistance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jan;40(1):19-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.16747>
 19. Yang M, Liu S, Zhang C. The Related Metabolic Diseases and Treatments of Obesity. *Healthcare*. 2022; 10(9):1616. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare10091616>
 20. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, Cacciatore M, Baciocchi F, Mangia A. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Pathologica*. 2021; 113(03):194-202 DOI: 10.32074/1591-951X-242
 21. Bozic D, Podrug K, Mikolasevic I, Grgurevic I. Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 22;12(10):2287. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102287>
 22. Leow W-Q, Chan AWH, Mendoza PGL, Lo R, Yap K, Kim H. Non-alcoholic fatty liver disease: the pathologist's perspective. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023; 29(Suppl):302-318. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0329>
 23. Zhong H, Dong J, Zhu L, Mao J, Dong J, Zhao Y, Zou Y, Guo M, Ding G. Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis and models. *Am J Transl Res*. 2024 Feb 15;16(2):387-399. DOI: <https://doi.org/10.62347/KMSA5983>
 24. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020 Jan 14;4(4):478-492. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>
 25. Vovk KV, Nikolenko EY, Alexandrova NK, Sokruto OV, Ovcharenko LK. The influence of chronic non-calculous cholecystitis on the course of coronary heart disease. *World of Medicine and Biology*. 2020; 4(74):20-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2020-4-74-20-23>
 26. Konyn P, Alshuwaykh O, Dennis BB, Cholankeril G, Ahmed A, Kim D. Gallstone Disease and Its Association With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Apr;21(4):940-948.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.043>
 27. Lee M, Jeon S, Lee J, Lee D, Yoon M. Histological Analysis of Hepatic Steatosis, Inflammation, and Fibrosis in Ascorbic Acid-Treated Ovariectomized Mice. *Biomed Sci Letters* 2022; 28(2): 101-108. DOI: <https://doi.org/10.15616/BSL.2022.28.2.101>
 28. Cai X, Wang J, Wang J, Zhou Q, Yang B, He Q, Weng Q et al. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: New insights into therapy. *Pharmacol Res*. 2020;155:104720. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104720.
 29. Fuchs CD, Simbrunner B, Baumgartner M, Campbell C, Reiberger T, Trauner M. Bile acid metabolism and signalling in liver disease. *Journal of Hepatology*. 2025;82(1):134-153. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.09.032>
 30. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980 Jul;55(7):434-8. PMID: 7382552.
 31. Albadawy R, Hasanin AH, Agwa SHA, Hamady S, Aboul-Ela YM, Raafat MH et al. Rosavin Ameliorates Hepatic Inflammation and Fibrosis in the NASH Rat Model via Targeting Hepatic Cell Death. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(17):10148. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231710148>
 32. Kosmowski M, Frankowski R, Ziolkowska S, Różycka-Kosmowska M, Pietras T. What's New in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Clin Med*. 2023 Feb 26;12(5):1852. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12051852>
 33. Tilg H, Byrne CD, Targher G. NASH drug treatment development: challenges and lessons. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct;8(10):943-954. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00159-0.

34. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep 30;32(3):197-213. DOI: <https://doi.org/10.7570/jomes23052>.

UDC 616-071+616.36+616.366

**CLINICAL-MORPHOLOGICAL ASPECTS OF
PRIMARY NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATI-
TIS IN THE PRESENCE OF COMORBID
GALLBLADDER PATHOLOGY
(LITERATURE REVIEW)**

O.Yu. Fofanova, V.V. Fedenko, Z.Ya. Huryk,
E.A. Kindrativ, I.H. Labyak

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Patological anatomy,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID: 0000-0001-8276-0350,
email: ofofanova@ifnmu.edu.ua
Scopus ID: 58144658100
ORCID: 0009-0007-0736-1107,
email: viktoriefedenko5@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1226-9202,
email: zghuryk@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-3894-8484
Scopus ID: 57225206973,
email: ekindrativ@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-1899-4627,
email: ilabiak@ifnmu.edu.ua*

Abstract. The problem of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is becoming increasingly significant, with the number of patients suffering from this disease growing every year worldwide. It has been established that one of the causes of the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is metabolic dysfunction in the human body, which manifests in the presence of metabolic syndrome. Additionally, the number of complications such as chronic cholecystitis (both calculous and non-calculous) is increasing, particularly among patients with metabolic syndrome. Primary NASH is a chronic inflammatory liver disease that develops in the background of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and is characterised by progressive hepatocellular damage.

Comorbid pathology of the gallbladder (GB) is an important factor that complicates the course of primary

NASH. Disorders of GB motility and increased levels of bile acids in the blood contribute to increased oxidative stress and chronic inflammation in the liver. Comorbid GB pathology, such as chronic cholecystitis or gallstone disease, significantly complicates the clinical picture of NASH and can affect its morphological features, as well as create additional diagnostic and therapeutic difficulties. The main clinical and morphological forms of NAFLD include: Macrovesicular fatty liver disease without fibrosis, with minimal inflammatory changes, for which progression is not characteristic; Microvesicular fatty liver disease with moderate centrilobular mixed inflammatory infiltrates and the presence of moderate fibrosis, which is characterised by slow progression, although in some cases it can lead to steatogenic cirrhosis; Subacute (subfulminant) NASH, in which fatty liver disease is observed (more often of the macro-microvesicular type) with the development of submassive, central-central bridge-like necroses with mixed inflammatory infiltrates.

Morphological changes in NASH include steatosis, which is the accumulation of fat in hepatocytes (both macrovesicular and microvesicular), ballooning degeneration of hepatocytes (enlargement of hepatocytes with cytoplasmic clearing), inflammation (infiltration of liver tissue by lymphocytes and other inflammatory cells), and fibrosis (collagen deposition in the liver, which can progress to cirrhosis). In the presence of comorbid gallbladder pathology, additional morphological changes associated with cholestasis may be observed: accumulation of bile in hepatocytes and bile capillaries, and proliferation of bile ducts. Such patients have a more active inflammatory process in the liver, more severe fibrosis and necrosis of hepatocytes. Effective treatment of NASH in the presence of comorbid GB pathology requires a comprehensive approach, including the correction of bile duct disorders and antioxidant therapy. Early diagnosis and an integrated treatment strategy, including lifestyle changes, medication therapy, and, if necessary, surgical intervention, are crucial for preventing the progression of the disease and the development of serious complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Further research should focus on developing individualized therapy regimens for NASH considering comorbid gallbladder pathology, as well as studying the mechanisms of bile acids' effect on the progression of inflammation and liver fibrosis.

Keywords: clinic, morphology, non-alcoholic steatohepatitis, comorbidity, gallbladder pathology, metabolic syndrome.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 12.03.2025 р.
Стаття прийнята до друку 08.06.2025 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИDOI: 10.21802/artm.2025.2.34.119
UDC 616.8-009.863-056.7**HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH C1-INH DEFICIENCY IN A UKRAINIAN FAMILY
(CASE REPORT)**

V.V. Khodan

Children's Department, Kadan Hospital, Czech Republic
ORCID ID: 0009-0002-9151-9681, e-mail: vasyi.khodan@seznam.cz

Abstract The article presents a family case of HAE with serine endopeptidase C1 inhibitor deficiency in a mother and son. Hereditary angioedema (HAE) is a hereditary disease caused by a defect in the SERPING1 gene (Serpin Peptidase Inhibitor, Clade G (C1 Inhibitor)). Changes in this gene lead to pathological functionality or deficiency in the synthesis of the of the protein C1 esterase inhibitor. The function of the C1 Inhibitor protein is to create a proteolytic inactive stoichiometric complex with C1r or C1s proteases, which activates complement, blood coagulation, fibrinolysis, and kinin production. The disease is manifested by the rapid formation of swellings in various places of the body. According to Mansour Ali and colleagues, among pediatric patients, over 50% of cases manifest before the age of 10, and biochemical diagnosis is advisable from the age of 1 year. In the family history, 37-year-old woman has a syndrome of abdominal ischemia with attacks of acute pain syndrome, attacks of angioedema with repeated urgent parenteral applications of antihistamines and corticosteroids. She was referred for an examination to the faculty clinic for recurrent cases of Quincke's edema, where C1INH deficiency was detected in her blood. She confirmed NM_000062.3:p.496_497insGACA; p.Asn166Argfs*92 heterozygous sequence change during molecular genetic research of DNA, by the method of Sanger sequencing in the SERPING1 gene. Mother's family history is complicated: her grandmother died at the age of 50 due to acute respiratory failure due to Quincke's syndrome, mother's sister died at the age of 32 from a similar condition as her mother. During the immunological examination, a C1INH deficiency was detected in the mother, and during molecular genetic research, DNA analysis, using the Sanger sequencing method in the SERPING1 gene, confirmed a heterozygous sequence change. In the 7 year old son examination revealed a low concentration of complement C3 and C4, and extremely low serum concentration of C1INH, other results of serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM, C-reactive protein were normal, celiac disease and autoimmune thyropathy were excluded. His genetic examination revealed a heterozygous sequence change in the SERPING1 gene. The variant identified was not previously described in association with HAE at position 257. In addition to the above changes, the subject also had the variant NM_000062.3:c.468CT:p.Ala165 with a population share of less than 1%. Summarizing the results of laboratory examinations and the conclusions of narrow-profile specialists, the patient has a confirmed diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency, according to ICD-10 D841 defect of the complement system. The family was given the drug Berinert for emergency parenteral treatment in case of boy's first attack, the district pediatrician and the doctors of the children's department were informed about the dosage of the drug and the course of treatment. The treatment plan consists of parenteral administration of human C1 inhibitor made from donor plasma at a dose of 20 IU/kg at a rate of 4 ml/min. Conclusions. Early diagnosis of HAE-C1-INH should be performed in all children aged 1 year and older if their parents have recurrent attacks of angioedema. Timely and repeated application of C1 inhibitor concentrate in patients with confirmed NEA-C1-INH allows to prevent severe attacks of laryngeal angioedema and to prevent fatal cases.

Keywords: hereditary angioedema, C1 inhibitor deficiency, C1-INH, serpin peptidase inhibitor, serine/cysteine proteinase inhibitor clade G member 1, family angioedema, pediatric angioedema.

Introduction. Hereditary angioedema (HAE) is a hereditary disease caused by a defect in the SERPING1 gene (Serpin Peptidase Inhibitor, Clade G (C1 Inhibitor)). Changes in this gene lead to pathological functionality or deficiency in the synthesis of the of the protein C1 esterase inhibitor.

The aim of the study. Clinical and genetic analysis of two cases of hereditary angioedema in one family.

Object and research methods. Determination of clinical symptoms, blood test results, anamnestic data in mother and son with hereditary angioedema was object research. Methods of study was examination of molecular genetic change of DNA, by the method of Sanger sequencing in the SERPING1 gene.

The function of the C1 Inhibitor protein is to create a proteolytic inactive stoichiometric complex with C1r or C1s proteases, which activates complement, blood

coagulation, fibrinolysis, and kinin production [1]. The disease is manifested by the rapid formation of swellings in various places of the body. According to Mansour Ali and colleagues, among pediatric patients, over 50 % of cases manifest before the age of 10, and biochemical diagnosis is advisable from the age of 1 year [2, 3].

Treatment for HAE-C1-INH patients involves the subcutaneous application with C1INH, to prevent repeated attacks of angioedema [4]. In the study of Donald Levy and colleagues, in children undergoing prophylactic treatment, 50 % reduction in the number of attacks was observed compared to the pre-study period [5]. Accordingly, in the examined children, there was 1 attack every 4 weeks, and in 4 children, one attack per year (1 child remained asymptomatic).

Clinical case. From March 2023 7 years old boy is under the supervision of a pediatrician in the Czech

Republic. He is from Ukraine, moved to the Czech Republic due to the war in Ukraine. His mother, 37 years old woman is observed with the syndrome of abdominal ischemia and repeated attacks of acute pain syndrome in the abdomen, Quincke's edema with repeated urgent parenteral applications of antihistamines and corticosteroids. Boys' maternal grandmother died at the age of 50 due to acute respiratory failure caused by the swelling of the larynx. At the age of 32 mother's sister died of a similar condition as her mother. Boy's father has vitiligo without treatment. A brother from the first marriage of his mother is healthy. Perinatal history is without peculiarities, suspicion of cinnamon food allergy in the form of urticaria is negative. The social anamnesis is satisfactory. The boy attends extra

lessons in mathematics and English. The vaccination schedule was disrupted, so in the Czech Republic revaccination with combination vaccines was administrated, as well as tuberculosis vaccination. The post-vaccination course was without complications. Anthropometric values of height and weight correspond to the average percentile data according to his age. Mother was referred for an examination to the faculty clinic for recurrent cases of Quincke's edema, where C1INH deficiency was detected in her blood. She confirmed NM_000062.3:p.496_497insGACA;p.Asn166Argfs*92 heterozygous sequence change during molecular genetic research of DNA, by the method of Sanger sequencing in the SERPING1 gene (Table 1).

Table 1

Results of a molecular genetic examination by Sanger sequencing in mothers SERPING1 gene (genetic laboratory Centrum cardiovascular a transplant surgery, Masaryk University, data provided by Prof. MUDr. Tomash Freiberger, Ph.Dr., Mgr. Viktor Bily)

GENE	Reference sequence	Variant cDNA	Protein	State
SERPING1	NM_000062.3	c.496_497insGACA	p.Asn166Argfs*92	Heterozygous
	NM_000062.3	c.468C>T	p.Ala165=	Heterozygous
	NM_000062.3	c.1029+260G>A	Not confirmed	Heterozygous

Laboratory blood examination of boy detected a low concentration of complement C3 - 0.79 g/l and C4 - 0.07 g/l, extremely low C1INH - 0.081 g/l, other results of serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM, C-reactive protein were normal, celiac disease and autoimmune thyroopathy were not confirmed.

Genetic examination confirmed the heterozygous sequence change NM_000062.3:c.496_497insGACA;p.Asn166Argfs*92 in the SERPING1 gene in boys' material. From the genetic conclusion in the proband mother's son, there is an insertion of 4 nucleotides in exon 3, which leads to a frame shift in the region of the 166th amino acid position of the C1 inhibitor gene and the formation of a stop codon. This probably leads to degradation of mRNA or premature termination of C1 inhibitor synthesis with subsequent formation of a truncated protein. The variant identified was not previously described in association with HAE at position 257. In addition to the above changes, the subject also had the variant NM_000062.3:c.468CT:p.Ala165 with a population share of less than 1%. Patients gave their consent to the examination and were informed of the results of the genetic study.

Summarizing the results of laboratory examinations and the conclusions of narrow-profile specialists, the patient has a confirmed diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency, according to ICD-10 D841 defect of the complement system. The family was given the drug Berinert for emergency parenteral treatment in case of boys first attack, the district pediatrician and the doctors of the children's department were informed about the dosage of the drug and the course of treatment. Mother currently receives regular scheduled applications of the drug 2 times a month in order to prevent HAE attacks.

Research results and their discussion. Clinical signs of HAE may include, as in the case of mother, attacks of abdominal pain, similar to symptoms of acute abdominal pathology, ischemic abdominal pain, or attacks of obstruction of the upper respiratory tract, similar to Quincke's edema. Frequent manifestations are swelling of

the skin of the face, lips, swelling in the genital area, limbs, which are preceded by subjective sensations of paresthesia, pain and impaired functionality of the limb, which were not present in our case. The riskiest attacks of HAE-INH-C1 are swellings in the larynx with manifestations of airway obstruction and acute asphyxia, which leads to acute asphyxia and potential lethality. In the book by Sobotkova and her colleagues in undiagnosed cases of HAE-C1-INH, the mortality is 31.4 %, in contrast to 1.33 % in patients with an established diagnosis [5].

The diagnosis of the disease is based on the determination of the concentration of serum C1-esterase inhibitor, the level of which is about 0.25 g/l, as well as the values of complement C4 and C3, and the exclusion of allergic and non-allergic edema by testing: IgE, ECP.EMA, ATRG, IgA, IgG, IgM [6, 7]

Treatment of the patient involves regular dispensary supervision by a pediatrician, and in the case of acute edematous syndrome, the application of the human C1 inhibitor drug by an emergency physician. An important feature of the disease is the lack of effect from the application of drugs of the antihistamine and corticosteroid groups. The treatment plan consists of parenteral administration of human C1 inhibitor made from donor plasma at a dose of 20 IU/kg at a rate of 4 ml/min, when there is no drug, we give intravenous infusion therapy of donor blood plasma at a dose of 10 ml/kg [7-9]. It is available in Europe Icatibant acetate 30 mg dosage from 10 mg to 30 mg according to the weight of the patient, Conestatam alfa for children dosage 50U/kg, human c1-esterase inhibitor in dosage 500IU, 2000 IU a 3000 IU according to the age of the child, kallikrein inhibitor and antagonist bradykinin receptors – Icatibant acetate [9], during the same time, treatment has evolved from intravenous to subcutaneous and the future will be a focus on oral therapy [10].

Conclusion. Early diagnosis of HAE-C1-INH should be performed in all children from 1 year of age and older if their parents have recurrent attacks of angioedema. Timely and repeated application of C1 inhibitor

concentrate in patients with confirmed NEA-C1-INH allows to prevent severe attacks of laryngeal angioedema and to prevent fatal cases.

Conflict of interest: absent.

References:

1. Ponard D, et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. Human mutation. 2019; 41(1):38-57. Available from: <https://doi.org/10.1002/humu.23917>
2. Mansour E, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents. Allergologia et immunopathologia. 2022; 50:1-6. <https://doi.org/10.15586/aei.v50isp1.535>
3. Lesser H, Cohn JE. Hereditary angioedema. International Journal of Emergency Medicine. 2021; 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12245-021-00364-7>
4. Levy D, et al. Long-Term efficacy of subcutaneous C1 inhibitor in pediatric patients with hereditary angioedema. Pediatric allergy, immunology, and pulmonology. 2020; 33(3):136-141. <https://doi.org/10.1089/ped.2020.1143>
5. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. New England Journal of Medicine. 2020; 382(12):1136-1148. <https://doi.org/10.1056/nejmra1808012>
6. Christiansen SC, et al. Pediatric hereditary angioedema. Clinical Pediatrics. 2016; 55(10):935-942. <https://doi.org/10.1177/0009922815616886>
7. Mohanlal S. Hereditary Angioedema. Clinical Allergy and Asthma Management in Adolescents and Young Adults. Boca Raton, 2021. P. 36-40. Available from: <https://doi.org/10.1201/9781003125785-5>
8. Johnston DT, Smith RC. Hereditary angioedema: Special considerations in children. Allergy and Asthma Proceedings. 2020; 41(6):43-46. Available from: <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200042>
9. Volokha AP. Hereditary angioedema. CHILD'S HEALTH. 2014; 2(53):85-90. Available from: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.2.53.2014.75952>
10. Mohanlal S. Hereditary Angioedema. Clinical Allergy and Asthma Management in Adolescents and Young Adults. Boca Raton, 2021. P. 36-40. Available from: <https://doi.org/10.1201/9781003125785-5>

УДК 616.8-009.863-056.7

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СПАДКОВОГО АНГІОНЕВРОТИЧНОГО НАБРЯКУ З ДЕФІЦИТОМ БІЛКА С-1 ІНН В УКРАЇНСЬКІЙ РОДИНІ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

В.В. Ходан

Дитяче відділення лікарня Кадань,
м. Кадань, Чеська республіка
ORCID ID: 0009-0002-9151-9681,
e-mail: vasyk.khodan@seznam.cz

Резюме. У статті представлено два сімейні випадки спадкового ангіоедему з дефіцитом інгібітора серинової ендопептидази С1 у матері та сина. У сімейному анамнезі 37-річна пацієнтка, мама 7-річного сина, має синдром абдомінальної ішемії з нападами гострого абдомінального більового синдрому та прояви ангіоневротичного набряку з необхідністю купірування парентеральними антигістамінними та кортикостероїдними препаратами. Сімейний анамнез матері ускладнений: бабуся померла у віці 50 років унаслідок гострої дихальної недостатності на тлі синдрому Квінке, сестра матері померла у віці 32 років від такого ж стану. Під час обстеження у матері виявлено дефіцит С1ІНН, а під час молекулярно-генетичного обстеження підтверджено зміну в гені SERPING1. У сина вказаної пацієнтки виявлено низьку концентрацію комплементу С3 і С4, надзвичайно низьку концентрацію С1ІНН у сироватці крові. Після проведеного генетичного дослідження у хлопчика виявлено вбудовування 4 нуклеотидів і 3 екзон, що призводить до зсуву рамки в області 166-ї амінокислотної позиції гена інгібітора С1 і утворення стоп-кодону. Це, ймовірно, призводить до деградації мРНК або до передчасного припинення синтезу інгібітора С1 з подальшим утворенням вкороченої структури білка. Варіант, який виявлений, не був описаний у той час у зв'язку зі спадковим ангіоневротичним набряком (НАЕ) у позиції 257. Окрім вище вказаних змін у хворого виявлено також варіант NM_000062.3:c.468CT:p.Ala165 із популяційною частотою менше 1 %. Пацієнти надали згоду на проведення обстеження та ознайомлені із результатами дослідження. Підсумовуючи вище отримані результати лабораторних обстежень та висновків вузькопрофільних спеціалістів, пацієнт має підтверджений діагноз спадкового ангіоневротичного набряку з дефіцитом інгібітора С1, згідно МКХ-10 код D841 дефект системи комплементу. Генетичне обстеження хлопчина підтвердило гетерозиготну зміну послідовності гена SERPING1. Рання діагностика НАЕ-С1-ІНН повинна проводитися в усіх дітей віком від 1 року, якщо у батьків повторюються напади ангіоневротичного набряку. Своєчасне та повторне застосування концентрату інгібітора С1 у пацієнтів із підтвердженим НАЕ-С1-ІНН дозволяє запобігти важким нападам ангіоневротичного набряку гортані та попередити летальні випадки.

Ключові слова: сімейний ангіоневротичний набряк, гедеритарна ангіоедема, дефіцит білка С1 інгібітора, С1-ІНН, інгібітор серпін пептидази, інгібітор серин/цистеїнової протеази, агніоневротичний набряк у педіатрії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Стаття надійшла в редакцію 17.02.2025 р.

Стаття прийнята до друку 08.06.2025 р.

Вимоги до оформлення статей

Категорія — Б

Автору, який надсилає статтю до редакції журналу, необхідно зареєструватися на сайті журналу «Art of Medicine» та подати статтю за наступним покликанням <http://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua>.

Після реєстрації необхідно оновити сайт, зайти у розділ **Подання** та вибрати опцію **«Подати новий матеріал»**. При подачі статті на сайт необхідно заповнити поле під назвою **предмет** та вказати відповідну **спеціальність**, наприклад «Медицина». Назва файлу повинна відповідати прізвищу першого автора. **На початку статті обов'язково необхідно вказати номер телефону автора** для подальшого спілкування з редакцією журналу, а також категорію статті (наприклад, ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ). **Редакція журналу проводить перевірку на наявність академічного плагіату!**

Редакція журналу «Art of Medicine» бере до розгляду для публікації статті за умови, що ні рукопис, ні будь-яка його частина, таблиці, рисунки не були опубліковані раніше в друкованій чи електронній формі і не перебувають на розгляді для публікації у іншому журналі. **Статті платні, оплата проводиться після підписання договору.**

Вимоги до оформлення статей

Рукопис необхідно оформити за допомогою **MS Word** на стандартному аркуші формату **A4 (210x297 мм)**, шрифт – «**Times New Roman**», розмір шрифту – **14**, інтервал – **1,5**, абзацний відступ – **1,25 мм**, вирівнювання – **по ширині**. Поля документа **20 мм** (з усіх сторін), обсяг – до **30 сторінок**.

До друку приймаються наукові статті українською та англійською мовами, які містять такі необхідні елементи: Шифр УДК.

Назва публікації (великими літерами, одинарний міжрядковий інтервал).

• **Ініціали автора (авторів), прізвища**, мовою статті – нежирним шрифтом, вирівнювання по лівому краю, одинарний міжрядковий інтервал.

• **Установа** (повна назва, кафедра, місто, країна, ORCID ID, Scopus–Author ID (кожного автора у тій послідовності як вони подані у статті), e-mail) – курсивом, нежирним шрифтом, вирівнювання по лівому краю, одинарний міжрядковий інтервал.

• **Резюме** пишеться мовою статті на початку, а інше резюме пишеться в кінці статті (українською мовою - обсяг **1500-1800 знаків**, без пробілів та ключових слів, англійське резюме повинно мати до **3000 знаків (2700-3000)** без пробілів та ключових слів), у них повністю відображається зміст статті. **Резюме повинно бути БЕЗ СТРУКТУРНИХ ЕЛЕМЕНТІВ!**

Наукова стаття обов'язково має містити такі структурні елементи:

Вступ: постановка проблеми у загальному вигляді, аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, визначення невирішених раніше частин загальної проблеми.

Мета дослідження: містить 2-5 речень, в яких сформульовано яку проблему або гіпотезу вирішує автор і з якою метою.

Об'єкт і методи дослідження: Включає в себе докладний виклад об'єкту, обсягів, терміну, методик дослідження. Даний розділ повинен містити максимальну інформацію - це необхідно для подальшого можливого відтворення результатів іншими науковцями, порівняння результатів аналогічних досліджень та можливого включення даних статті в мета-аналіз. **Вказується дотримання етичних принципів при проведенні дослідження!**

Результати дослідження та їх обговорення: їх слід представляти в логічній послідовності без літературних посилань. Дані наводяться чітко, у вигляді коротких описів з графіками, таблицями та рисунками. Слід виділити нові і важливі аспекти результатів проведеного дослідження, проаналізувати можливі механізми або тлумачення цих даних, по можливості зіставити їх з даними інших дослідників. Не слід повторювати відомості, що вже були вказані в розділі «Вступ».

Не слід дублювати в тексті статті дані, які наведені на рисунках, графіках і в таблицях, які повинні бути чіткими та інформативними. У статті допускається використання до **6 рисунків**.

В обговорення можна включити обґрунтовані рекомендації для практики і можливе застосування отриманих результатів у майбутніх дослідженнях.

Оформлення рисунків та таблиць:

• наводяться в тексті статті, без обтінання;

• посилання на таблиці та малюнки наводяться також у тексті статті (**табл. 1, рис. 1**);

• всі рисунки повинні бути у форматі **JPG** (з роздільною здатністю **300dpi**);

• у таблицях не повинно бути порожніх клітинок, оформлені згідно з вимогами ДАКУ України і розміщені по тексту.

Висновки: Навести підсумок виконаної роботи: що отримано, про що це може свідчити або що може означати, чому служить і які розкриває можливості. Відобразити перспективи використання результатів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Література. Літературу підписуємо словом **References**. Список літератури оформляється без скорочень мовою оригіналу і з транслітерацією. Автори подаються в порядку згадування, згідно з вимогами стилю **Vancouver**. Посилання в тексті вказуються цифрами у квадратних дужках. Список має включати не менше 5 джерел за останні 5 років. Для активного включення статей наукового фахового видання в обіг наукової інформації та коректного індексування публікацій наукометричними системами необхідно після наведення використаного джерела вказати **doi!**

Заборона використання наукових праць країни-окупанта. Забороняється цитування в тексті та внесення до бібліографічних списків тих джерел, які опубліковані російською мовою в будь-якій країні, а також джерел іншими мовами, якщо вони опубліковані на території росії та білорусі.

Договір про передачу авторських прав.

Підписання **УГОДИ** на публікацію та розповсюдження статті є обов'язковим після повного її опрацювання (перевірки, рецензування та корекції).

Відомості про авторів подавати обов'язково (окремим файлом) українською та англійською мовами:

- П.І.Б. (повністю)

- Посада, звання, місце роботи, ORCID ID

- Контактний телефон та адреса електронної пошти (обов'язково).

Статті, не оформлені належним чином, не приймаються до публікації. Редакція залишає за собою право проводити редакційну правку.

ДЛЯ НОТАТОК

Всі статті рекомендовано до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування, комп'ютерний набір і верстка редакції журналу «Art of Medicine».

Підписано до друку 27.06.2025 р. Формат А4. Обсяг до 31,25 ум. друк. арк.

Друк офсетний. Тираж – 100 прим.

Здійснено у видавництві Івано-Франківського національного медичного університету. Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК №2361 від 05. 12.2005 р.

76018, м. Івано – Франківськ, вул. Галицька, 2.

Цілковите або часткове розмноження в будь – який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Відповідальність за зміст статті несуть автори статті.