Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

DOI: 10.24061/2413-0737.29.1

Український науково-практичний журнал
Заснований у лютому 1997 року
Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, "Джерело"

ТОМ 29, № 3 (115)
2025

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол № 2 від 25.09.2025 року

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник)
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald) – науково-практичний журнал, що рецензується, заснований у лютому 1997 р. Видається 4 рази на рік.
Мова видання: українська, англійська.
Сфера розповсюдження загальнодержавна, зарубіжна.
Свідоцтво про державну реєстрацію: серія КВ №15684-4156 ПР від 21.09.2009. Наказом Міністерства освіти і науки України від 17 березня 2020 року № 409 журнал "Буковинський медичний вісник"

включено до категорії "Б" (медичні спеціальності – 222) переліку наукових фахових видань України
Витяг з реєстру суб'єктів у сфері медіа – реєстрантів, виданий Буковинському державному медичному університету, м. Чернівці, код ЕДРОПУ 02010971.
Ідентифікатор медіа R30-03255.
Назва медіа «Буковинський медичний вісник» «Bukovinian Medical Herald».
Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення про реєстрацію від 28.03.2024 № 1037.

Редакційна колегія:

Головний редактор: Геруш І.В. – професор, ректор Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Заступник головного редактора: Кривецький В.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Відповідальний секретар: Проняєв Д.В. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Редакційна рада:

Аппельханс О.Л. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини Одеського національного медичного університету, Заслужений працівник освіти України, м. Одеса, Україна.

Боднар О.Б. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Бойко В.В. – академік Національної академії медичних наук України, д-р мед. наук, професор, директор Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева АМН України (Харків, Україна).

Ботнару В.І. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб № 2 Державного університету медицини та фармації імені Н.А. Тестеміцану, м. Кишинів, Молдова

Ванчуляк О.Я. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Герасимюк І.Є. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини Тернопільського національного медичного університету, м. Тернопіль, Україна

Гринчук Ф.В. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету м. Чернівці, Україна

Дамман Герхард – професор, директор психіатричної клініки Мюстерлінген
м. Тюргау, Швейцарія

Запорожан В.М. д-р мед. н., професор, академік НАМН України, президент Асоціації акушерів-гінекологів України, ректор Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна.

Ілащук Т.О. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету м. Чернівці, Україна

Карапетян Анна – кандидат біологічних наук, доцент, завідувач кафедри морфології та фізіології людини і тварин, Єреванський державний університет, Єреван, Вірменія

Катеренюк І.М. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії та клінічної анатомії Державного медичного та фармацевтичного університету ім. Ніколае Тестеміцану, м. Кишинів, Молдова

Коваленко В.М. – академік Національної академії медичних наук України, д-р мед. наук, професор, директор Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска» АМН України (Київ, Україна).

Копанські Збігнев – професор Вищої школи медичних наук Колегіуму Мазовієнсе
м. Гродзиск-Мазовецький, Польща

Корлетяну Олександр – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри респіраторної медицини та алергології Державний університет медицини і фармації імені Ніколае Тестеміцану, м. Кишинів, Республіка Молдова

Кривко Ю.Я. – доктор медичних наук, професор, Академік Національної академії наук вищої освіти України, ректор Львівської мечиної академії ім. Андрея Крупинського Львів, Україна

Масна З.З. професор, завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією ДНП «Львівський національний медичний університету ім. Данила Галицького», м. Львів, Україна

Мельник Н.О. – д-р мед. наук, професор кафедри гістології та ембріології Університету Масарика, м. Брно, Чехія.

Па́ньків В.І. – д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу клінічної ендокринології. ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», Київ, Україна.

Пашковська Н.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету м. Чернівці, Україна

Погорєлов М.В. – д-р мед. наук, професор, директор лабораторії передових біоматеріалів та біофізики Латвійського університету м. Рига, Латвія

Сидорчук Л.П. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету м. Чернівці, Україна

Сокольник С.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету м. Чернівці, Україна

Тащук В.К. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини Буковинського державного медичного університету м. Чернівці, Україна

Федів О.І. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Шаптефраць Ліліан – д-р мед. наук, професор, равідувач кафедри гістології, цитології та ембріології, Державний університет медицини і фармації імені Ніколае Тестеміцану, м. Кишинів, Республіка Молдова

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ
Редакційно-видавничий відділ
Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2
Код ЄДРПОУ 02010971
Керівник відділу – Волошенюк Ірина Олексіївна
Контактний телефон: +38 (0372) 52-39-63
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua
Адреса для листування: Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
Заступнику головного редактора журналу "Буковинський медичний вісник" професору Кривецькому Віктору Васильовичу
Контактний телефон: +38(050)0216512
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua
Офіційний web-сайт журналу: http://e-bmv.bsmu.edu.ua/
(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проєкт «Наукова періодика України, в рамках некомерційного проєкту Public Knowledge Project

© Буковинський медичний вісник, 2025

УДК 617.55-089.819-089.168-089.5 Original research

АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ХВОРИХ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ НА ПЕРЕДНІЙ ЧЕРЕВНІЙ СТІНЦІ

Шерстюк С.О., Гафт К.Л., Наконечна С.А., Зотова А.Б., Храмова Т.О., Панов С.І., Сидоренко Р.В.

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Ключові слова: *післяопераційна реабілітація, больовий синдром, НПЗЗ, профілактика ускладнень, герніопластика, грижі передньої черевної стінки, анатомо-фізіологічні аспекти, відеолапароскопія.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 3-9.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.1*

E-mail: *anatomy@karazin.ua*
konstantingaft@karazin.ua
s.nakonechna@karazin.ua
zotova@karazin.ua
tetianakhramova@karazin.ua
stanislavpanov@karazin.ua
sydorenko@karazin.ua

Резюме. Мета роботи *– встановити клінічну ефективність різних методів герніопластики при післяопераційних вентральних грижах з урахуванням тривалості оперативного втручання, частоти післяопераційних ускладнень, вираженості больового синдрому та потреби в аналгезії; а також оцінити вплив превентивного застосування нестероїдних протизапальних препаратів на інтенсивність післяопераційного болю та споживання опіоїдних анальгетиків.*

Результати дослідження. *У статті проаналізовано вплив різних методів герніопластики на тривалість операції, післяопераційне відновлення, вираженість больового синдрому та частоту ускладнень. Встановлено, що лапароскопічна алопластика є менш травматичною, супроводжується коротшим терміном лікування, швидшим загоєнням ран та зниженням потреби в анальгетиках порівняно з «відкритими» методами пластики. Особливу увагу приділено питанням післяопераційного болю та застосуванню мультимодальної аналгезії з метою мінімізації використання опіоїдів. Проведено дослідження ефективності превентивного внутрішньовенного введення ібупрофену, яке показало зниження споживання опіоїдних анальгетиків на 35 % та зменшення вираженості болю в перші 24 години після лапароскопічного втручання. Отримані результати свідчать про ефективність профілактичного введення НПЗЗ у рамках мультимодальної стратегії для покращення результатів хірургічного лікування гриж передньої черевної стінки та зниження кількості побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдною терапією.*

Висновки. *Тривалість хірургічного втручання, перебування в стаціонарі та післяопераційна реабілітація пацієнтів з грижами передньої черевної стінки значною мірою залежать від обраного хірургічного підходу. Відкрита алопластика асоціюється з вищою частотою післяопераційного болю та ускладнень, у той час як лапароскопічні втручання продемонстрували меншу частоту рецидивів, швидше загоєння ран, меншу тривалість перебування дренажів та знижену потребу в анальгетиках. Отримані результати підтверджують доцільність застосування малоінвазивних хірургічних методик у поєднанні з мультимодальною анальгезією як ефективної стратегії покращення післяопераційного стану пацієнтів.*

ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF POSTOPERATIVE ANALGESIA IN PATIENTS UNDER LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS ON THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL

Sherstyuk S.O., Gaft K.L., Nakonechna S.A., Zotova A.B., Khramova T.O., Panov S.I., Sydorenko R.V.

Key words: *postoperative rehabilitation, pain syndrome, NSAIDs, prevention of complications, hernioplasty, hernias of the anterior abdominal wall, anatomical and physiological aspects, videolaparoscopy.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 3-9.

Resume. Objective of the study *– to evaluate the clinical effectiveness of various hernioplasty techniques for postoperative ventral hernias based on operative duration, incidence of postoperative complications, severity of pain, and analgesic requirements; and to assess the impact of preemptive administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative pain intensity and opioid consumption.*

Research results. *This study analyzes the outcomes of various hernioplasty techniques in patients with diastasis of the rectus abdominis muscles, focusing on operative duration, postoperative recovery, pain severity, and complication*

rates. The findings demonstrate that laparoscopic mesh repair is associated with significantly reduced surgical trauma, faster wound healing, shorter hospital stays, and lower postoperative analgesic requirements compared to open repair techniques. A particular emphasis was placed on the role of postoperative pain management. Patients undergoing open mesh repair experienced more intense pain and required prolonged use of analgesics. In contrast, laparoscopic procedures resulted in milder pain and a reduced need for opioid analgesics. The study also evaluated the efficacy of preemptive intravenous ibuprofen administration in laparoscopic surgery. This approach led to a 35% reduction in opioid consumption and lower pain scores during the first 24 hours postoperatively. These results are consistent with recent studies confirming the benefits of NSAID-based multimodal analgesia in minimizing opioid-related adverse effects.

Conclusion. *Minimally invasive hernioplasty combined with preemptive NSAID administration constitutes an effective strategy to improve postoperative outcomes, accelerate functional recovery, and enhance overall patient safety and quality of life.*

Вступ. Упродовж останніх десятиліть у країнах із розвиненою системою охорони здоров'я відзначається стабільне зростання кількості лапароскопічних втручань на органах черевної порожнини. Даний підхід набув широкого поширення завдяки низці клінічних переваг порівняно з відкритими лапаротомічними операціями [1-4]. Значна частка ускладнень після традиційних хірургічних втручань асоціюється саме з оперативним доступом – зокрема, розвитком післяопераційних гриж, евентерацій, нагноєнням ран, утворенням лігатурних нориць. Крім того, тривалі об'ємні лапаротомії вимагають дотримання ліжкового режиму протягом кількох діб, що підвищує ризик виникнення загальних післяопераційних ускладнень, таких як гіпостатична пневмонія, тромбоемболічні події та спайкова кишкова непрохідність [5,6]. Лапароскопічні методики істотно знижують частоту зазначених ускладнень завдяки мінімальній інвазивності. Вони забезпечують коротший термін післяопераційної реабілітації, швидше відновлення фізіологічного харчування та активізацію пацієнтів, зменшуючи тривалість госпіталізації [7].

Післяопераційний больовий синдром є очікуваним компонентом відновного періоду після хірургічного лікування гриж передньої черевної стінки. У типових випадках біль зменшується протягом перших 3–7 діб після оперативного втручання. Проте тривалість та інтенсивність больових відчуттів можуть значно варіюватися залежно від ряду факторів, зокрема індивідуальної больової чутливості пацієнта, наявності супутніх захворювань, особливостей іннервації ділянки втручання, складності операції, а також типу виконаної герніопластики [8]. В окремих випадках післяопераційний біль може набувати затяжного або хронічного характеру, особливо за наявності ускладнень, або при недотриманні рекомендацій щодо післяопераційного догляду. Такий біль може не лише уповільнювати фізичну реабілітацію, але й негативно впливати на психоемоційний стан пацієнта, що підкреслює необхідність системного підходу до його профілактики та купірування в рамках післяопераційної програми.

Первинним патофізіологічним механізмом, що зумовлює підвищення ризику післяопераційної органної дисфункції, є системна відповідь організму на хірургічний стрес, яка включає активацію нейроендокринних шляхів та імунозапальних реакцій. Однією з ключових цілей сучасної анестезіології є модифікація цієї відповіді з метою зменшення катаболічних процесів, що спричиняють негативний азотистий баланс та порушення метаболічної рівноваги. У цьому контексті ефективним засобом є застосування регіонарних методів аналгезії, які здатні обмежити ендокринно-метаболічну активацію [9]. Останніми роками все більше уваги приділяється імунозапальним компонентам реакції на хірургічну травму, оскільки саме вони відіграють ключову роль у формуванні післяопераційних ускладнень і визначають темпи клінічного відновлення. Серед сучасних хірургічних підходів лише малоінвазивні технології довели свою здатність суттєво знижувати рівень системної запальної відповіді, що проявляється у зменшенні вираженості післяопераційного болю, зниженні рівня втоми та прискоренні відновлення функціональної активності пацієнтів [10].

Частота післяопераційних ускладнень при абдомінопластичних втручаннях істотно корелює з обсягом оперативної травми, наявністю супутньої інфекції, а також неадекватним дренуванням серозно-геморагічного ексудату при формуванні ранового дефекту [11]. У зв'язку з цим актуальним залишається пошук високоефективних лікарських засобів, що мають виражену протизапальну, протинабрякову та фібринолітичну дію за мінімального ризику виникнення побічних ефектів [12].

Перспективними фармакологічними стратегіями вважаються системна ензимотерапія, а також застосування флавоноїдних сполук, з метою профілактики ранових ускладнень у ранньому післяопераційному періоді [13]. Впровадження зазначених підходів відкриває нові можливості для

удосконалення методів фармакологічного супроводу реконструктивних втручань на передній черевній стінці, з акцентом на зменшення частоти місцевих післяопераційних ускладнень та покращення загальних результатів лікування [10].

У даному дослідженні проаналізовано особливості больового синдрому в післяопераційному періоді у пацієнтів, які перенесли абдомінопластику з приводу гриж передньої черевної стінки, із застосуванням різних методів хірургічного лікування. Окрема увага приділена порівнянню ефективності усунення больового синдрому шляхом використання анальгетичних препаратів різних фармакологічних груп.

Матеріал і методи. У рамках проведеного дослідження проаналізована програма післяопераційної реабілітації, яка поєднувала індивідуально підібрану медикаментозну терапію з комплексом заходів консервативного лікування. Важливою складовою цієї програми стало застосування комбінації нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) за 30 хвилин до оперативного втручання. Такий терапевтичний підхід дозволив досягти ефективного контролю больового синдрому без суттєвого негативного впливу на стан слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що сприяло зниженню ризику розвитку післяопераційних ускладнень [6].

У дослідження включено 86 пацієнтів з грижами передньої черевної стінки, які проходили лікування в КП «Близнюківська ЦРЛ» у період 2022–2025 рр. Пацієнтів розподілено за віковими групами: основна група – особи ≥60 років (n=32; 37,2%), група порівняння – віком 40–59 років (n=54; 62,8%) і за методом хірургічного втручання: відкрита алопластика (Inlay/Sublay) (n=50) та лапароскопічна алопластика (n=36) за допомогою IPOM та E-TEP.

Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол №4 від 12 квітня 2023 року) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України. Статистична обробка проводилась із використанням програмного забезпечення SPSS 24.0. Для аналізу застосовували t-тест, χ^2-критерій, ANOVA. Вірогідність вважалась статистично значущою при $p<0,05$.

Ранній післяопераційний період був визначений нами до трьох діб після операції. Усі ускладнення, що виникли після трьох діб, віднесені нами до віддалених ускладнень. У цьому періоді ми визначали строк видалення дренажів, строк зняття швів (при «відкритих» операціях), спосіб заживлення рани. Віддалені результати вивчались через три та шість місяців після операції. У хворих з'ясовувалося, чи є неприємні відчуття з боку післяопераційного рубця, болю в животі (див. табл. 1), оцінювалась інтенсивність синдрому довготривалого післяопераційного болю. Хворі підлягали огляду для виключення рецидиву грижі, нориці та інших віддалених ускладнень у ті ж строки.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Варіабельність анатомічних особливостей органів грудної клітки та живота в аспекті виконання відеоторакоскопічних і відеолапароскопічних хірургічних втручань», має номер держреєстрації 0123U100286.

Результати дослідження та їх обговорення. Тривалість оперативного втручання при герніопластиці**,** як правило, залежить від морфологічних характеристик грижі, обраного хірургічного доступу та загального стану пацієнта. У середньому, хірургічна процедура триває від 1 до 2 годин. Післяопераційний період**,** включаючи стаціонарне лікування та етапи реабілітації, є варіабельним і може коливатися від кількох днів до кількох тижнів залежно від індивідуального перебігу загоєння та наявності супутніх ускладнень. У таблиці 2 представлені результати статистичних спостережень лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі, прооперованих за різними методиками.

Загальна кількість рецидивів у хворих на післяопераційні вентральні грижі становила 9 %. Окрім рецидивів, у віддаленому періоді ми спостерігали не менш тяжкі ускладнення – довго незаживаючі нориці та нагноєння інкапсульованого ендопротеза. У таких випадках ендопротез видалявся. У цьому аспекті доцільно було дослідити терміни загоєння післяопераційних ран, терміни видалення швів при «відкритих» пластиках та терміни видалення дренажів. У таблиці 3 наведені дані цих спостережень.

Таблиця 1

Оцінка суб'єктивних відчуттів у пацієнтів після операції

№	Суб'єктивні відчуття хворих	«Відкрита» алопластика	Лапароскопічна алопластика
1	Відсутні	39,1 %	74,2% випадків
2	Відчуття стороннього тіла при фізичному навантаженні або при пальпації	23,3 %	10,7 %
3	Відчуття стороннього тіла у стані спокою	20,1 %	9,2 %
4	Біль при фізичному навантаженні	15,5 %	5,4 %
5	Біль у стані спокою	2,0 %	0,5 %

Таблиця 2

Результати хірургічного лікування пацієнтів з «відкритими» та лапароскопічними методиками оперування

Показник	«Відкрита» алопластика	Лапароскопічна алопластика
Тривалісь оперативного втручання (хв)	75±12,0	60±5,2*
Тривалість лікування (діб)	12±3,2*	5±3,1*

* Різниця статистично достовірна (p<0,05).

Таблиця 3

Результати спостереження динаміки лікування пацієнтів з «відкритими» та лапароскопічними методиками оперування

Показник	«Відкрита» алопластика	Лапароскопічна алопластика
Терміни загоєння післяопераційних ран (діб)	10±1,2	7±1,0*
Терміни видаленні швів (діб)	10±1,0	7±1,0*
Терміни видалення дренажів (діб)	4±1,2	2±1,2

* Різниця статистично достовірна (p<0,05).

Хоча хірургічні втручання сприяють покращенню якості життя, вони часто супроводжуються гострим післяопераційним болем. Недостатній контроль болю підвищує ризик хронізації, психоемоційних порушень та опіоїдної залежності. Мономодальна опіоїдна аналгезія асоціюється з ускладненнями, такими як респіраторна депресія, седація, шкірні реакції, затримка сечі, порушення моторики травного тракту, нудота і блювання. Це зумовлює необхідність впровадження мультимодальних підходів до знеболення з мінімізацією опіоїдного навантаження [14].

Ступінь виразності післяопераційного болю був більшим у пацієнтів з пластикою ендопротезом за «відкритими» методиками. Так, після пластики ендопротезом ступінь вияву болю був до 15 %; після лапароскопічних втручань біль був невиразний.

Застосування лапароскопічних методів хірургічного лікування пацієнтів із післяопераційними вентральними грижами сприяло суттєвому зниженню потреби в післяопераційній аналгезії: тривалість використання наркотичних анальгетиків у хворих із великими післяопераційними центральними грижами скоротилася з чотирьох до двох діб, а ненаркотичних — з дев'яти до чотирьох діб (див. табл. 4). Це свідчить про меншу травматичність втручання та швидше відновлення функціонального стану пацієнтів.

Таблиця 4

Порівняння ефекту знеболення внутрішньовенним ібупрофеном при лікуванні пацієнтів з «відкритими» та лапароскопічними методиками

Показник	«Відкрита» алопластика	Лапароскопічна алопластика
Знеболення наркотичними анальгетиками (діб)	2±1,0*	1,1±0,2*
Знеболення ненаркотичними анальгетиками (діб)	4±2,3*	2±1,4

* Різниця статистично достовірна (p<0,05).

Щодо пацієнтів з післяопераційними вентральними грижами передньої черевної стінки нами виконано дослідження впливу превентивного внутрішньовенного введення ібупрофену на післяопераційне 24-годинне споживання опіоїдів та післяопераційний біль у пацієнтів, яким була проведена алопластика. Виявлено, що превентивна одноразова доза ібупрофену під час лапароскопічної операції зменшила післяопераційне споживання опіоїдів у перші 24 години на 35 % порівняно з групою пацієнтів, яким не було введено НПЗЗ. Крім того, у післяопераційному періоді були нижчі показники рівня болю у групі з уведенням НПЗЗ. Схожі дослідження проведені Demiroluk et al. (2018) та Ekinci et al. (2019), які вивчали вплив внутрішньовенних форм ібупрофену та ацетамінофену на лікування болю та споживання опіоїдів у пацієнтів, яким виконано операцію з лапароскопічної холецистектомії [15,16]. Автори цих досліджень дійшли висновку, що внутрішньовенне введення ібупрофену призвело до зниження рівня болю та зменшення вживання опіоїдів після операції порівняно з ацетамінофеном [14]. Тому, у наших дослідженнях використаний тільки ібупрофен як НПЗЗ для порівняння післяопераційного болю після різних видів оперативного втручання. Подібні дослідження проведені авторами в отоларингологічній хірургії по превентивному впливу ібупрофену та парацетамолу на споживання опіоїдів та рівень болю після відкритої септоринопластики, також дослідження в урологічній та гінекологічній практиці, де вивчалось відмінність у сприйнятті болю у жінок, які отримували нестероїдні протизапальні препарати після операцій урологічного та гінекологічного профілю [17,18].

Як правило, у позитивних випадках перебігу одужання пацієнтів спостерігається зменшення болю, що знижує необхідність додаткового знеболення; зменшення кількості введення наркотичних анальгетиків; швидке відновлення функції шлунково-кишкового тракту (2-3-тя доба); рання активізація хворих у післяопераційному періоді; зменшення кількості ранніх післяопераційних ускладнень; більш ранньою випискою хворих із стаціонару.

Адже погано контрольований післяопераційний

біль може призвести до ускладнень, що затримують одужання, подовжують перебування пацієнта в лікарні, знижують ефективність лікування. Лікування болю утруднене у пацієнтів з протипоказаннями до застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Такі пацієнти отримують більше опіоїдних анальгетиків, що позначається на безпеці терапії [19]. Між тим у чинних клінічних настановах Європейських країн поряд із НПЗЗ та парацетамолом чинне місце в післяопераційному знеболенні посідає метамізол – препарат, який не поступається за анальгезивною дією багатьом НПЗЗ, перевершує парацетамол та має більш сприятливий профіль безпеки щодо кількості побічних реакцій та широти терапевтичного вікна. При цьому комбіноване застосування з іншими міотропними спазмолітиками забезпечує потенціювання ефектів метамізолу, що має додаткове значення для уникання застосування опіоїдів або принаймні значного зниження їх ефективних доз [20].

Опіоїди можуть спричинювати більш серйозні наслідки для здоров'я (порушення свідомості, пригнічення дихання або кишкову непрохідність) та навіть можуть стати небезпечними для життя. Частота пригнічення дихання при призначенні опіоїдів після великої операції може досягати 17% [21]. При цьому в загальній популяції післяопераційних пацієнтів пригнічення дихання та артеріальна гіпотензія виникають у 1% та 5% випадків післяопераційного застосування опіоїдів відповідно.

На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що превентивне внутрішньовенне застосування НПЗЗ за 30 хвилин до виконання герніопластики може бути корисним для зниження споживання опіоїдів та рівня болю в післяопераційному періоді.

Висновки. Отримані результати свідчать про доцільність використання даного підходу з метою підвищення ефективності післяопераційної терапії та зниження частоти ускладнень у ранньому відновному періоді. Застосування сучасних методик малоопіоїдної мультимодальної анестезії дозволяє зменшувати післяопераційний біль, уникати післяопераційної нудоти та блювання, раніше активізувати хворих та скорочувати час їх перебування у стаціонарі. Післяопераційну аналгезію необхідно проводити залежно від хірургічної процедури. Крім того, майбутня оптимізація періопераційного знеболення має включати покращений дизайн досліджень, щоб вони були спрямовані не лише на процедуру, а й на конкретного пацієнта.

Перспективи подальших досліджень. Подальші наукові розвідки повинні бути спрямовані на індивідуалізацію протоколів мультимодальної аналгезії з урахуванням не лише типу хірургічного втручання, але й персоніфікованих характеристик пацієнта – віку, соматичного статусу, наявності супутніх захворювань та психоемоційного фону. Перспективним напрямом є вивчення ролі предикторів розвитку хронічного післяопераційного болю та створення клініко-аналітичних моделей прогнозування ризиків з урахуванням генетичних, біохімічних і психосоціальних чинників. Також актуальним є проведення рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності нових фармакологічних комбінацій у рамках малоопіоїдного підходу, з акцентом на довготривалу безпеку та якість життя пацієнтів у післяопераційному періоді.

References

1. Fitzpatrick SE, Foley K, Crittenden T, Watson D, Dean NR. Australian women's experiences of post-partum rectus diastasis: a qualitative study. Womens Health (Lond). 2024;20:1745. DOI: 10.1177/17455057241233123.

2. Radhakrishnan M, Ramamurthy K. Efficacy and challenges in the treatment of diastasis recti abdominis – a scoping review on the current trends and future perspectives. Diagnostics (Basel). 2022;12(9):2044. DOI: 10.3390/diagnostics12092044.

3. Lu R, Addo A, Ewart Z, Broda A, Parlacoski S, Zahiri HR, et al. Comparative review of outcomes: laparoscopic and robotic enhanced-view totally extraperitoneal (eTEP) access retrorectus repairs. Surg Endosc. 2020;34(8):3597-605. DOI: 10.1007/s00464-019-07132-y.

4. Mommers EHH, Ponten JEH, Al Omar AK, de Vries Reilingh TS, Bouvy ND, Nienhuijs SW. The general surgeon's perspective of rectus diastasis. A systematic review of treatment options. Surg Endosc. 2017;31(12):4934-49. DOI: 10.1007/s00464-017-5607-9.

5. Dubchenko VS. Obhruntuvannia ta udoskonalennia laparoskopichnoi hernioplastyky v khirurhichnomu likuvanni ventralnykh hryzh nyzhnoi ta serednoi lokalizatsii [Substitution and improvement of laparoscopic preperitoneal hernioplasty in the surgical treatment of ventral hernia of lower and middle location] dissertation abstract. Dnipro; 2022. 178 p. Available from: https://repo.dma.dp.ua/8370/1/Дубченко%20ВС_дисертація210622_fin.pdf (in Ukrainian).

6. Herych HI. Osoblyvosti diahnostyky ta khirurhichnoho likuvannia hryzhi Hilmora [Features of diagnostics and surgical treatment of gilmore's hernia] [dissertation abstract]. Lviv; 2022. 182 p. Available from: https://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/disertatsiya_herych.pdf (in Ukrainian).

7. Kryzhanovs'kyi OA, Sheiko VD, Sytnik DA, Dolzhkovyi SV. Bazovi laparoskopichni tekhnolohii v khirurhii [Basic laparoscopic techniques in surgery]. Poltava: Poltavs'kyi literator; 2020. 86 p. Available from: https://repository.pdmu.edu.ua/items/21b98d94-5f48-42bd-a756-5f3afdb15445 (in Ukrainian).

8. Hryvenko SH. Zastosuvannya kompleksu farmakoterapiyi dlya profilaktyky ranovykh ukladannya pry rekonstruktyvnykh operatyvnykh vtruchannyakh na peredniy cherevniy stintsi [The use of a complex of pharmacotherapy for the prevention of wound adhesions during reconstructive surgical interventions on the anterior abdominal wall]. Ukrayins'kyy zhurnal khirurhiyi. 2012;3. Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article/35390 (in Ukrainian).

9. Nedashkivs'kyi SM, Halushko OA, Dziuba DO. Ryzyky anesteziolohichnoho zabezpechennia pry laparoskopichnykh vtruchanniakh na cherevnii porozhnyni [Risks of anesthetic provision during laparoscopic abdominal interventions]. Medytsyna nevidkladnykh staniv. 2021;17(2):122-28. http://dx.doi.org/https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230662 (in Ukrainian).

10. Chernii VI. Pisliaoperatsiinyi bil' i mul'tymodal'na analheziia v ramkakh FTS i ERAS [Postoperative pain and multimodal analgesia

within the framework of FTS and ERAS]. Khirurhiia, Ortopediia, Travmatolohiia, Intensyvna terapiia. 2021;1. Available from: https://health-ua.com/hirurgiya/zagalna-xirurgiia/64229-pslyaoperatcjnij-bl-multimodalna--analgezya-vramkah-FTS-ERAS (in Ukrainian).
11. Feleshtyns'kyi YaP, Derkach KD, Smischuk VV, Diadyk OO, Beketova YuI. Likuvannia infikovanykh ran cherevnoi stinky pislia aloplastyky hryzh zhyvota [Treatment of infected abdominal wall wounds after alloplasty of the abdominal hernia]. Medytsyna perioperatsiina. 2022;5(1):27-33. (in Ukrainian).
12. Silva F, Costa G, Veiga F, Cardoso C, Paiva-Santos AC. Parenteral Ready-to-Use Fixed-Dose Combinations Including NSAIDs with Paracetamol or Metamizole for Multimodal Analgesia-Approved Products and Challenges. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(8):1084. doi: 10.3390/ph16081084.
13. Carter JA, Black LK, Sharma D, Bhagnani T, Jahr JS. Efficacy of non-opioid analgesics to control postoperative pain: A network meta-analysis. BMC Anesthesiol. 2020;20(1):272. doi: 10.1186/s12871-020-01147-y.
14. Heorhiiants MA, Korsunov VA, Pushkar MB. Vnutrishn'ovenna neopioidna analheziia yak komponent peryoperatsiinoho zneboliuvannia [Intravenous non-opioid analgesia as a component of perioperative analgesia]. Spetsializovanyi medychnyi portal. ON-LINE konferentsii. 2021. Available from: https://vista-mediclub.com/oncology-news-ua/4274-vnutrishnovenna-neopioidna-analgezija-jak-komponent-perioperacijnogo-zneboljuvannja (in Ukrainian).
15. Demiroluk O, Abitagaoglu S, Gokmen D, Ozcabi Y, Ari D. Comparison of Analgesic Effects of Paracetamol and Ibuprofen After Laparoscopic Cholecystectomy. Turkiye Klinikeri J Med Sci. 2019;39(3):278-84. DOI: 10.5336/medsci.2018-63679.
16. Ekinci M, Ciftci B, Celik E, Kose E, Karakaya M, Ozdenkaya Y. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study that Evaluates Efficacy of Intravenous Ibuprofen and Acetaminophen for Postoperative Pain Treatment Following Laparoscopic Cholecystectomy Surgery. J Gastrointest Surg. 2020;24(4):780-85. DOI: 10.1007/s11605-019-04220-1.
17. Celik E, Kara D, Koc E, Yayik A. The comparison of single-dose preemptive intravenous ibuprofen and paracetamol on postoperative pain scores and opioid consumption after open septorhinoplasty: a randomized controlled study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Sep;275(9):2259-63. DOI: 10.1007/s00405-018-5065-6.
18. Dwarica D, Picket S, Zhao Y, Nihira M, Quiroz L. Comparing Ketorolac With Ibuprofen for Postoperative Pain: A Randomized Clinical Trial. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2020 Apr;26(4):233-38. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000740.
19. Matteson KA, Schimpf MO, Jeppson PC, Thompson JC, Gala RB, Balgobin S, et al. Prescription Opioid Use for Acute Pain and Persistent Opioid Use After Gynecologic Surgery: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2023;141(4):681-96. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005104.
20. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. Clin Ther. 2019;41(12):2612-28. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.10.002.
21. Poliakova DS. Menedzhment pisliaoperatsiinoho boliu. Rol' i mistse kombinatsii metamizolu ta spazmolitykiv [Postoperative pain management. The role and place of the combination of metamizole and antispasmodics]. Ukrains'kyi medychnyi chasopym. 2023. Available from: https://umj.com.ua/uk/publikatsia-247810-menedzhment-pislyaoperatsijnogo-bolyu-rol-i-mistse-kombinatsiyi-metamizolu-ta-spazmolitikiv

Відомості про авторів

Шерстюк С.О. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, м. Харків, Україна. https//orcid.org/ 0000-0001-6062-7962

Гафт К.Л.– д-р мед. наук, доцент ЗВО кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, м. Харків, Україна. https//orcid.org/ 0000-0002-0288-6488

Наконечна С.А. – канд. біол. наук, доцент ЗВО кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, м. Харків, Україна.
https://orcid.org/0000-0002-4718-1465

Зотова А.Б. – канд. мед. наук, доцент ЗВО кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, м. Харків, Україна. https://orcid.org/0000-0001-6215-0846

Храмова Т.О. – канд. мед. наук, доцент ЗВО кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, м. Харків, Україна. https//orcid.org/0000-0002-7445-6786

Панов С.І. – PhD, доцент ЗВО кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, м. Харків, Україна. https//orcid.org/0000-0001-9264-0088

Сидоренко Р.В. – канд. мед. наук, доцент ЗВО кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, м. Харків, Україна. https//orcid.org/0009-0002-4442-4924

Information about the authors

Sherstiuk Serhiy– Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology, Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine. https//orcid.org/0000-0001-6062-7962

Gaft Kostiantyn– Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology, Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine. https//orcid.org/ 0000-

0002-0288-6488
Nakonechna Svitlana– Candidate of Biology, Associate Professor of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology, Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine. https://orcid.org/0000-0002-4718-1465
Zotova Alla – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology, Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine. https://orcid.org/0000-0001-6215-0846
Khramova Tatyana – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology, Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine. https//orcid.org/0000-0002-7445-6786
Panov Stanislav – PhD Medicine, Associate Professor of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology, Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine. https//orcid.org/0000-0001-9264-0088
Sydorenko Ruslan – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology, Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine. https//orcid.org/0009-0002-4442-4924

Дата першого надходження рукопису до видання: 02.07.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 14.07.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Шерстюк С.О., Гафт К.Л., Наконечна С.А., Зотова А.Б., Храмова Т.О., Панов С.І., Сидоренко Р.В., 2025

УДК 616-071+616-091+616-036.8+616-036.21+616.379-008.64 Original research

КЛІНІКО-ПАТОЛОГО-АНАТОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ COVID-19, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ ТА ПРИ ЇХ ПОЄДНАННІ

Лаб'як І.Г., Кіндратів Е.О.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: *COVID-19, SARS-CoV-2, цукровий діабет 2-го типу, аутопсія, патолого-анатомічний аналіз, ускладнення, супутні захворювання, безпосередня причина смерті, респіраторна недостатність, поліорганна недостатність, морфологічні зміни печінки.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 10-16.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.2*

E-mail: *ilabiak@ifnmu.edu.ua, ekindrativ@ifnmu.edu.ua*

Резюме. *Пандемія COVID-19 , спричинена вірусом SARS-CoV-2, набула особливої клінічної значущості в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), який виступає незалежним фактором тяжкого перебігу інфекції. Комбінація COVID-19 і ЦД2 потенціює мультиорганне ураження та підвищує ризик летального результату.*

Мета роботи *– провести порівняльний клініко-патолого-анатомічний аналіз ускладнень, супутніх захворювань та безпосередніх причин смерті в осіб з COVID-19, ЦД2 і при їх комбінації.*

Матеріал і методи. *Досліджено 120 протоколів патолого-анатомічних досліджень померлих пацієнтів, розподілених на три рівні групи: I – COVID-19 у поєднанні з ЦД2, II – COVID-19, III – ЦД2. Проведено аналіз ускладнень, супутніх захворювань і безпосередніх причин смерті з використанням хі-квадрату Пірсона та бінарної логістичної регресії.*

Результати. *Аналіз ускладнень продемонстрував, що пацієнти першої групи відзначалися найвищими показниками геморагічної пневмонії (90,0%), респіраторної недостатності (100,0%), а також некрозу епітелію канальців нирок (97,5%). У пацієнтів з ізольованим COVID-19 переважали ускладнення з боку серцево-судинної системи (45,0% серцево-судинної недостатності), тоді як у хворих на ЦД2 без супутньої інфекції домінували гепатоцелюлярна недостатність (25,0%), септицемія (25,0%), поліорганна (22,5%) та мозкова недостатність (30,0%). Щодо супутніх захворювань, ішемічна хвороба серця (ІХС) була найпоширенішою патологією серед усіх досліджуваних пацієнтів, із найвищою частотою в групі з коморбідним перебігом (77,5%). Аналіз безпосередніх причин смерті засвідчив, що респіраторна недостатність переважала в групах, пов'язаних з COVID-19 (52,5% при COVID-19, 32,0% при COVID-19+ЦД2). При ізольованому ЦД2 найчастішими причинами смерті були поліорганна недостатність (50,0%) і мозкова недостатність (17,5%).*

Висновки. *Структура ускладнень, супутніх захворювань і причин смерті суттєво відрізняється залежно від варіанта поєднання COVID-19 та ЦД2. Коморбідна патологія призводить до найтяжчих клініко-морфологічних наслідків з вираженим ураженням легень, нирок, печінки та високою частотою фонових серцево-судинних порушень. Отримані дані підкреслюють необхідність раннього виявлення та активного моніторингу цих ускладнень, особливо в осіб з метаболічним фоном, інфікованих SARS-CoV-2.*

CLINICOPATHOLOGICAL ANALYSIS OF FATAL CASES INVOLVING COVID-19, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, AND THEIR COMBINATION

Labiak I.G., Kindrativ E.O.

Key words: *COVID-19, SARS-CoV-2, Type 2 diabetes mellitus, autopsy, pathological analysis, complications, comorbidities, direct cause of death, respiratory failure, multiple organ failure, morphological changes of the liver.*

Bukovinian Medical Herald. 2025.

Resume. *The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has gained particular clinical significance in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), which is recognized as an independent risk factor for a severe course of the infection. The coexistence of COVID-19 and T2DM exacerbates multiorgan damage and significantly increases the risk of mortality.*

Objective*. To conduct a comparative clinicopathological analysis of complications, comorbidities, and immediate causes of death in individuals with COVID-19, T2DM, and their combination.*

Material and Methods. *A total of 120 protocols of pathological examinations of*

V. 29, № 3 (115). P. 10-16

deceased patients were analyzed and categorized into three groups: I – COVID-19 in combination with DM2, II – COVID-19, III – DM2. An analysis of complications, comorbidities, and immediate causes of death was conducted using Pearson's chi-square test and binary logistic regression.

Results. *Analysis of complications revealed that patients in Group I exhibited the highest incidence of hemorrhagic pneumonia (90.0%), respiratory failure (100.0%), and renal tubular epithelial necrosis (97.5%). In patients with isolated COVID-19, cardiovascular complications predominated, with cardiovascular failure observed in 45.0% of cases. In contrast, patients with T2DM without concomitant infection predominantly exhibited hepatocellular failure (25.0%), septicemia (25.0%), multiorgan failure (22.5%), and cerebral failure (30.0%). Regarding comorbidities, ischemic heart disease (IHD) was the most common pathology among all studied patients, with the highest frequency observed in the group with comorbidities (77.5%). Analysis of immediate causes of death revealed that respiratory failure was predominant in the COVID-19-related groups (52.5% in COVID-19, 32.0% in COVID-19+T2DM). In patients with isolated T2DM, the most common causes of death were multiple organ failure (50.0%) and brain failure (17.5%).*

Conclusions. *The structure of complications, comorbidities and causes of death differs significantly depending on the variant of the combination of COVID-19 and T2DM. Comorbid pathology results in the most severe clinical and morphological outcomes, characterized by extensive damage to the lungs, kidneys, and liver, as well as a high frequency of background cardiovascular disorders. The data obtained underscore the importance of early detection and active monitoring of these complications, particularly in individuals with metabolic disorders who are infected with SARS-CoV-2.*

Вступ. Пандемія COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2, призвела до глобальної кризи: сотні мільйонів інфікованих і мільйони смертей у всьому світі. Розуміння клініко-морфологічних основ летальних наслідків набуло виняткового значення, особливо в пацієнтів із супутніми хронічними захворюваннями, такими як ЦД2 [1,2]. ЦД2 – системне метаболічне захворювання, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією, порушеннями гемостазу, імунітету та хронічним запаленням. У пацієнтів із ЦД2, інфекція SARS-CoV-2 часто проходить тяжче, викликаючи тяжкі ускладнення, у тому числі тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), поліорганну недостатність, мікро- та макротромбози, а також тяжкі порушення глікемії [3, 4]. Аутопсія залишається незамінним інструментом для визначення реальних причин смерті та морфологічного статусу органів. Огляди літератури демонструють характерні морфологічні зміни: дифузне альвеолярне пошкодження, тромбози, багатосистемне ураження внутрішніх органів [3, 5-9]. У дослідженні летальних випадків Su H та співавт. встановлено, що в 76 % випадків безпосередньою причиною смерті був саме COVID-19, навіть попри наявність супутніх захворювань [5]. Подібні результати отримані Edler C. та співавт. під час аналізу 55 аутопсій: у 76 % випадків смерть також була зумовлена COVID-19; серед найчастіших морфологічних змін виявлено тромбози, ішемічні ураження, фіброз та дифузне альвеолярне пошкодження [10]. Найпоширенішими супутніми захворюваннями при COVID-19 були серцево-судинні патології, хвороби органів дихання та цукровий діабет. Їх комбінація значно зменшувала час до настання летального результату [11].

Серед морфологічних змін, що найчастіше супроводжували COVID-19, фіксувалися ураження нирок (тубулярний некроз, тромбози) та печінки (застійні явища, некроз), які часто поєднувалися з вираженими патологічними змінами у легенях [5]. Аутопсії також виявляють мультифокальні мікроінфаркти у мозковій тканині, що свідчить про розвиток системних васкулітів і емболічних явищ [5, 9, 12]. При ЦД2 ці процеси посилюються через ендотеліальну дисфункцію та гіперглікемію, що підвищує імовірність мікро- та макротромбозу [4, 3].

Разом із клінічними дослідженнями аутопсійні дані дозволяють чітко встановлювати не лише ускладнення SARS-CoV-2, але й взаємодію коморбідностей, глибину системного ураження, терапевтичний менеджмент тощо.

Таким чином, клініко-патолого-анатомічний аналіз летальних випадків у пацієнтів із COVID-19, ЦД2 та їх поєднанням є критично важливим. Він дозволяє визначити спектр супутніх захворювань, які найчастіше асоціюються зі смертю на фоні SARS-CoV-2, оцінити клініко-морфологічні ускладнення, а також верифікувати безпосередні причини смерті та оцінити внесок ЦД2 у тяжкість перебігу захворювання.

Мета роботи – провести аналіз ускладнень, супутніх захворювань та безпосередніх причин смерті у пацієнтів із COVID-19, ЦД2 та при їх поєднанні на основі проведених патолого-анатомічних досліджень.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз протоколів патолого-анатомічних досліджень та лікарських свідоцтв про смерть 120 померлих

пацієнтів, які були розподілені на три групи по 40 осіб у кожній: I група – пацієнти з COVID-19 та ЦД2, II група – пацієнти з COVID-19 без ЦД2, III група – пацієнти з ЦД2 без COVID-19. Аналіз включав оцінку клініко-патолого-анатомічних характеристик, зокрема визначення структури ускладнень, супутніх захворювань та безпосередньої причини смерті.

Для статистичної обробки даних використовувалось програмне середовище статистичних розрахунків IBM SPSS Statistics 26.0. Аналіз категорійних даних проводився шляхом розрахунку частоти ознак на 100 опитаних. Оцінка достовірності різниці отриманих результатів у різних групах спостереження та перевірка нульової гіпотези здійснювалась шляхом розрахунку критерію відповідності хі-квадрат ($\chi 2$) Пірсона. Для виявлення асоціацій окремих показників із виникненням патоморфологічних змін використовували простий логістичний регресійний аналіз, результати якого представлені у вигляді показника відношення шансів та його 95% довірчого інтервалу (OR [95% CI]).

Додатково проведено систематичний аналіз сучасних джерел літератури, що висвітлюють морфологічні та клінічні аспекти поєднання COVID-19 та ЦД2. Для відбору джерел використовувалися наукові бази даних PubMed, Scopus та Web of Science.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами порівняльного аналізу трьох клінічних груп пацієнтів встановлено, що найвищу частоту геморагічної пневмонії зафіксовано у групі з коморбідним перебігом – 90,0%, що статистично достовірно перевищувало показники групи лише з COVID-19 (65,0%, p<0,001), у той час як у пацієнтів з ізольованим ЦД 2 вона не спостерігалась. У 100% пацієнтів обох перших груп діагностовано респіраторну недостатність (табл.1).

Таблиця 1

Частота виявлення ускладнень серед пацієнтів із COVID-19, ЦД 2 та їх поєднанні

Ускладнення	Групи дослідження						p
	COVID-19+ЦД2 (n=40)		COVID-19 (n=40)		ЦД2 (n=40)		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Геморагічна пневмонія	36	90,00	26	65,00	0	0,00	<0,001
Респіраторна недостатність	40	100,00	40	100,00	0	0,00	-
Серцево-судинна недостатність	2	5,00	18	45,00	21	52,50	<0,001
Гепатоцелюлярна недостатність	2	5,00	4	10,00	10	25,00	0,024
Некроз епітелію канальців нирок	39	97,50	36	90,00	31	77,50	0,019
Мозкова недостатність	9	22,50	4	10,00	12	30,00	0,084
Легеневий кандидоз	7	17,50	0	0,00	0	0,00	-
Спленомегалія	5	12,50	0	0,00	0	0,00	-
Септицемія	1	2,50	0	0,00	10	25,00	<0,001
Анемія	0	0,00	0	0,00	7	17,50	-
Асцит	0	0,00	0	0,00	6	15,00	-
Варикозне розширення вен стравоходу	0	0,00	0	0,00	3	7,50	-
Поліорганна недостатність	0	0,00	0	0,00	9	22,50	-
Гіперглікемічна кома	0	0,00	0	0,00	2	5,00	-
Фібриляція передсердь	0	0,00	0	0,00	2	5,00	-

Ці результати узгоджуються з аутопсійними дослідженнями, у яких DAD (diffuse alveolar damage, дифузне альвеолярне пошкодження) та легеневі мікротромбози виступали основними морфологічними проявами COVID-19 [7, 13, 14, 15]. Зокрема, Fox et al. вказують на наявність масивних легеневих геморагій і гіалінових мембран у 87% випадків, що виявлено в пацієнтів із поєднаними коморбідними станами [1].

Серцево-судинна недостатність реєструвалася лише в 5,0% випадків у коморбідній групі, але сягала 45,0% і 52,5% у групах COVID-19 та ЦД2 відповідно (p<0,001). Імовірно, це пов'язано з домінуванням респіраторної недостатності в патогенезі смерті в умовах коморбідності.

Некроз епітелію канальців нирок траплявся в більшості обстежених всіх трьох груп, проте статистично значимо (p=0,019) вагомішою була частка таких осіб серед пацієнтів першої групи (97,50%), аніж у третій групі (77,50%). Подібну картину описують Chen et al. та Ronco et al., зазначаючи часті ураження проксимальних канальців і розвиток гострої ниркової недостатності при тяжкому перебігу COVID-19 [15, 16].

Також встановлено значущу різницю у частоті гепатоцелюлярної недостатності. Питома вага осіб першої групи з діагностованою гепатоцелюлярною недостатністю (5,00%) була достовірно меншою, аніж частка таких обстежених у третій групі (25,00%, p=0,024). Цей результат є цілком закономірним з огляду на добре задокументовану роль хронічної гіперглікемії у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та прогресування до неалкогольного стеатогепатиту й цирозу [17]. У пацієнтів з ЦД2 без супутньої гострої інфекції, особливо за відсутності компенсованого глікемічного контролю, значно зростає ризик гепатоцелюлярного

ушкодження, включаючи некроз гепатоцитів, фіброз, мікроваскулярні зміни. Подібні результати наведено у дослідженні Younossi et al., де встановлено, що ЦД2 є незалежним фактором ризику тяжкого ураження печінки та гіршого прогнозу при НАЖХП [18]. Крім того, Mantovani et al. повідомляють про високу поширеність печінкової дисфункції серед осіб із ЦД2 навіть за відсутності вірусних або токсичних чинників [19].

Натомість, у пацієнтів із COVID-19 (зокрема без ЦД2), гепатоцелюлярні ураження частіше носять транзиторний характер, асоційовані з цитокіновим запаленням або медикаментозною гепатотоксичністю, що може пояснювати меншу частоту цього ускладнення у групах, де був SARS-CoV-2 [20]. Таким чином, отримані результати підтверджують, що саме діабетичне походження печінки зумовлює вищу частоту гепатоцелюлярної недостатності.

Цікаво, що септицемія найчастіше виявлялася у третій групі, в якій питома вага осіб становила 25,00%, та була статистично значимо (p<0,001) більшою, ніж у першій групі (2,50%). Це також підтверджується джерелами літератури, в яких сепсис і супутня поліорганна недостатність часто розвиваються при ЦД2 [21].

Легеневий кандидоз та спленомегалія спостерігались виключно в коморбідній групі. Це, ймовірно, пов'язано з імуносупресією на тлі хронічної гіперглікемії та пригніченням імунітету при SARS-CoV-2 [22].

Найчастішим супутнім захворюванням в усіх групах була ІХС, яка переважала серед пацієнтів із поєднанням ЦД2 та COVID-19 (77,5%), порівняно з 60,0% при COVID-19 та лише 42,5% при ЦД2 без супутньої вірусної інфекції (p=0,006) (табл. 2). Це свідчить про ймовірне посилення кардіальної патології при поєднанні метаболічного та вірусного уражень [23].

Таблиця 2

Частота супутніх захворювань серед пацієнтів із COVID-19, ЦД2 та їх поєднанні

Супутні захворювання	Групи дослідження						p
	COVID-19+ЦД2 (n=40)		COVID-19 (n=40)		ЦД2 (n=40)		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
ІХС	31	77,50	24	60,00	17	42,50	0,006
Гіпертонічна хвороба	12	30,00	6	15,00	8	20,00	0,253
Хронічний пієлонефрит	1	2,50	0	0,00	0	0,00	-
Індуративний панкреатит	5	12,50	3	7,50	3	7,50	0,670
Ожиріння	6	15,00	0	0,00	4	10,00	-
Анемія	3	7,50	2	5,00	0	0,00	0,232
Атеросклероз аорти	0	0,00	2	5,00	7	17,50	-
Ерозивний гастрит	0	0,00	3	7,50	0	0,00	-
Хронічний гастродуоденіт	0	0,00	0	0,00	3	7,50	-
Фібриляція передсердь	0	0,00	0	0,00	3	7,50	-
Хронічна хвороба нирок	0	0,00	0	0,00	5	12,50	-
Пневмофіброз	0	0,00	0	0,00	2	5,00	-

Гіпертонічна хвороба виявлялася дещо частіше у першій групі (30,0%) порівняно з іншими, але статистично значущих відмінностей не виявлено. Інші стани, такі як індуративний панкреатит, анемія, ожиріння, атеросклероз аорти, фібриляція передсердь, хронічна хвороба нирок, гастроентерологічні порушення тощо, виявлялися з низькою частотою та не досягли статистично достовірного рівня, що може бути зумовлено обмеженим обсягом вибірки.

Найпоширенішою безпосередньою причиною смерті була респіраторна недостатність, яка домінувала в групі з COVID-19 (52,5%) та COVID-19+ЦД 2 (32,0%), тоді як при ізольованому ЦД2 її частота становила лише 12,5% (p<0,001). Це повністю узгоджується з даними системних оглядів Maiese A, et al. та Polak SB, et al. і Gupta et al., які вказують на домінування легеневої дисфункції при COVID-19 [22, 24 ,25].

Таблиця 3

Безпосередні причини смерті у пацієнтів із COVID-19, ЦД2 та їх поєднанні

Безпосередня причина смерті	Групи дослідження						p
	COVID-19+ЦД2 (n=40)		COVID-19 (n=40)		ЦД2 (n=40)		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Респіраторна недостатність	80	32,00	21	52,50	5	12,50	<0,001
Поліорганна недостатність	8	20,00	13	32,50	20	50,00	0,018
Легенево-серцева недостатність	0	0,00	2	5,00	0	0,00	0,131
Перитоніт	0	0,00	1	2,50	1	2,50	0,601
Тромбоемболічний синдром	0	0,00	1	2,50	0	0,00	0,365

Мозкова недостатність	0	0,00	1	2,50	7	17,50	0,003
Серцево-судинна недостатність	0	0,00	1	2,50	1	2,50	0,601
Ниркова недостатніссть	0	0,00	0	0,00	3	7,50	-
Печінково-ниркова недостатність	0	0,00	0	0,00	1	2,50	-
Постгеморагічна анемія	0	0,00	0	0,00	1	2,50	-
Печінкова недостатність	0	0,00	0	0,00	1	2,50	-
Септицемія	0	0,00	0	0,00	1	2,50	-

Поліорганна недостатність фіксувалася значно частіше у пацієнтів із ЦД2 без COVID-19 (50,0%) порівняно з іншими групами (20,0% та 32,5%, p=0,018), що свідчить про системну декомпенсацію при хронічному метаболічному ураженні. Мозкова недостатність виявлялась найчастіше у групі ЦД2 (17,5%) і лише спорадично при COVID-19 (2,5%), що статистично достовірно (p=0,003) підкреслює її роль при ускладненнях діабету. Поліорганна і мозкова недостатність значно частіше траплялися в осіб із ЦД2, що відповідає даним про хронічні мікроциркуляторні ураження в таких пацієнтів [21].

Інші причини смерті (легенево-серцева недостатність, перитоніт, тромбоемболія, серцево-судинна недостатність, ниркова/печінкова недостатність тощо) були поодинокими та не досягали статистичної значущості через низьку частоту. Водночас ці випадки ілюструють мультисистемність ураження при всіх формах патології, особливо в контексті коморбідних станів.

Застосувавши методики бінарної логістичної регресії, ми намагалися виявити предиктори виникнення морфологічних змін печінки (некроз, фіброз, тромбоз, повнокров'я, стеатоз) серед наявних супутніх захворювань та ускладнень основної патології. Серед осіб першої групи таких зв'язків не виявлено. Відсутність статистично значущих зв'язків у даній групі може бути пов'язана зі складністю багатофакторного впливу цих патологій, а також можливою гетерогенністю клінічних проявів. Подібні складнощі ідентифікації окремих предикторів у пацієнтів із поєднаними захворюваннями відзначають і інші автори [23].

У другій групі, виходячи із значень регресійних коефіцієнтів, наявність гепатоцелюлярної недостатності, як ускладнення, мала прямий зв'язок з імовірністю розвитку фіброзу в пацієнтів (p=0,013), а саме збільшувала шанси розвитку фіброзу в 35,00 раза (CI 95%: 2,15-570,71). Ці результати узгоджуються з даними Schuppan D. та Afdhal NH., які підкреслюють роль печінкової дисфункції в активації фіброгенних процесів [26].

Також нами встановлено непрямий зв'язок гепатоцелюлярної недостатності (p=0,024) та геморагічної пневмонії (p=0,039) з імовірністю розвитку тромбозу в обстежених осіб. Так, діагностована гепатоцелюлярна недостатність у 41,67 раза (CI 95%: 0,001-0,618) зменшувала шанси розвитку тромбозу, а геморагічна пневмонія – у 12,50 раза (CI 95%: 0,007-0,875). Зворотний зв'язок гепатоцелюлярної недостатності з тромбозом можна пояснити змінами системи згортання крові, характерними для тяжких уражень печінки, що підтверджують дослідження Tripodi A. та Mannucci PM. [27]. При геморагічній пневмонії, що ускладнює тяжкі форми COVID-19 з коагуляційною дисфункцією і ДВЗ-синдромом, відбувається «споживання» факторів згортання, що може підвищувати ризик кровотеч і одночасно знижувати тромботичний ризик [28, 29].

У третій групі на основі значень регресійних коефіцієнтів встановлено, що діагностована фібриляція передсердь мала прямий зв'язок з імовірністю виникнення тромбозу (p=0,043), а саме збільшувала шанси розвитку тромбозу у 34,00 раза (CI 95%: 1,11-1030,46). Встановлені результати узгоджуються з відомими клінічними даними, зокрема дослідженнями Overvad TF et al., які підтверджують високий ризик тромбоемболічних ускладнень при фібриляції передсердь у пацієнтів з ЦД, а також рекомендаціями Американської колегії кардіологів щодо управління цією патологією [30, 31].

Висновки. За результатами проведеного клініко-патолого-анатомічного дослідження встановлено, що поєднання COVID-19 та ЦД2 зумовлює суттєве ускладнення перебігу захворювання з формуванням вираженого поліморфного ураження органів, особливо респіраторної, ниркової та гепатобіліарної систем.

1. Аналіз ускладнень продемонстрував, що пацієнти коморбідної групи (COVID-19 у поєднанні ЦД2) відзначалися найвищими показниками геморагічної пневмонії (90,0%), респіраторної недостатності (100,0%), а також некрозу епітелію канальців нирок (97,5%). У цій же когорті виявлено ознаки імунної супресії — легеневий кандидоз і спленомегалію. У пацієнтів із ізольованим COVID-19 переважали ускладнення з боку серцево-судинної системи (45,0% серцево-судинної недостатності), тоді як у хворих із ЦД2 без супутньої інфекції домінували гепатоцелюлярна недостатність (25,0%), септицемія (25,0%), поліорганна (22,5%) та мозкова недостатність (30,0%).

2. Щодо супутніх захворювань, ІХС була найпоширенішою патологією серед усіх досліджуваних пацієнтів, із найвищою частотою в групі з коморбідним перебігом (77,5%). Це підкреслює кумулятивний негативний ефект COVID-19 та метаболічного синдрому на серцево-судинну систему. У групі ЦД2 спостерігалася вища частота фонових хронічних захворювань, що відображає хронічну системну поліорганну патологію.

3. Аналіз безпосередніх причин смерті засвідчив,

що респіраторна недостатність переважала в групах, пов'язаних із COVID-19 (52,5% при COVID-19, 32,0% при COVID-19+ЦД2), що узгоджується з ведучою роллю дифузного альвеолярного пошкодження в патогенезі захворювання. У той же час при ізольованому ЦД2 найчастішими причинами смерті були поліорганна недостатність (50,0%) і мозкова недостатність (17,5%), що вказує на домінування хронічних мікроциркуляторних та метаболічних ускладнень при відсутності гострої інфекції.

Таким чином, структура ускладнень, супутніх захворювань і причин смерті суттєво відрізняється залежно від варіанта поєднання COVID-19 та ЦД2. Коморбідна патологія призводить до найтяжчих клініко-морфологічних наслідків з вираженим ураженням легень, нирок, печінки та високою частотою фонових серцево-судинних порушень. Отримані дані підкреслюють необхідність раннього виявлення та активного моніторингу цих ускладнень, особливо в осіб з метаболічним фоном, інфікованих SARS-CoV-2.

Перспективи подальших досліджень. Необхідним є поглиблене вивчення патогенетичних та морфогенетичних аспектів ускладнень при COVID-19, ЦД2 та їх поєднанні.

References

1. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019 nCoV-2 infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med. 2020;382(10):970-71. DOI: 10.1056/NEJMc2001468.
2. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID 19: a prospective cohort study. Ann Intern Med. 2020;173(4):268-77.
DOI: 10.7326/M20-2003.
3. Rose KJ, Scibilia R. The COVID19 pandemic - Perspectives from people living with diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2021;173:108343. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108343.
4. Vas P, Hopkins D, Feher M, Rubino F, B Whyte M. Diabetes, obesity and COVID-19: A complex interplay. Diabetes Obes Metab. 2020 Oct;22(10):1892-6. DOI: 10.1111/dom.14134.
5. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID 19 in China. Kidney Int. 2020;98(1):219-27. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
6. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV 2: the mount Sinai COVID-19 autopsy experience. Mod Pathol. 2021;34(1):1456-67. DOI: 10.1038/s41379-021-00793-y.
7. Matskevych V, Kamyshnyi O, Vasylyk VM, Grynovska MB, Lenchuk T, Fishchuk R, et al. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19. Pathol Res Pract. 2023;245:154471. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154471.
8. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from Northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020;20(10):1135-40. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30434-5.
9. Stein JA, Kaes M, Smola S, Schulz-Schaeffer WJ. Neuropathology in COVID-19 autopsies is defined by microglial activation and lesions of the white matter with emphasis in cerebellar and brain stem areas. Front Neurol. 2023 Jul 13;14:1229641. DOI: 10.3389/fneur.2023.1229641.
10. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Klein A, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection – an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. Int J Legal Med. 2020;134(4):1275-84.
DOI: 10.1007/s00414-020-02317-w.
11. Martín-Martín J, Martín-Cazorla F, Suárez J, Rubio L, Martín-de-Las-Heras S. Comorbidities and autopsy findings of COVID-19 deaths and their association with time to death: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2022 May;38(5):785-92. DOI: 10.1080/03007995.2022.2050110.
12. Agrawal S, Farfel JM, Arfanakis K, Al-Harthi L, Shull T, Teppen TL, et al. Brain autopsies of critically ill COVID-19 patients demonstrate heterogeneous profile of acute vascular injury, inflammation and age-linked chronic brain diseases. Acta Neuropathol Commun. 2022 Dec 17;10(1):186. DOI: 10.1186/s40478-022-01493-7.
13. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. Lancet Respir Med. 2020 Jul;8(7):681-86. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
14. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, Voronych VO. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. Fiziol Zh. 2021;67(4):76-85. DOI: 10.15407/fz67.04.076.
15. Chen W, Pan JY. Anatomical and Pathological Observation and Analysis of SARS and COVID-19: Microthrombosis Is the Main Cause of Death. Biol Proced Online. 2021;23(4). DOI: 10.1186/s12575-021-00142-y.
16. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. Lancet Respir Med. 2020 Jul;8(7):738-42. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30229-0.
17. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan;14(1):32-42. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.147.
18. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016 Jul;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
19. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. Diabetes Care. 2018 Feb;41(2):372-82. DOI: 10.2337/dc17-1902.
20. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5(5):428-30. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30057-1.
21. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Metab Syndr. 2020 Jul-Aug;14(4):395-403. DOI:

10.1016/j.dsx.2020.04.018.
22. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. Mod Pathol. 2020 Nov;33(11):2128-38. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3.
23. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jun;8(6):546-50. DOI: 10.1016/s2213-8587(20)30152-2.
24. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. Forensic Sci Med Pathol. 2021 Jun;17(2):279-96. DOI: 10.1007/s12024-020-00310-8.
25. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 2020 Jul;26(7):1017-32. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.
26. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet. 2008 Mar 8;371(9615):838-51. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60383-9.
27. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med. 2011 Jul 14;365(2):147-56. DOI: 10.1056/nejmra1011170.
28. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematol. 2020 Jun;7(6):438-40. DOI: 10.1016/s2352-3026(20)30145-9.
29. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020 Jun 4;135(23):2033-40. DOI: 10.1182/blood.2020006000.
30. Overvad TF, Skjøth F, Lip GY, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, et al. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. Stroke. 2015 Aug;46(8):2168-74. DOI: 10.1161/strokeaha.115.009371.
31. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 2;64(21):1-76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.

Відомості про авторів
Лаб'як І.Г. – асистент кафедри патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1899-4627.
Кіндратів Е.О. – д-р мед.наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3894-8484.

Information about the author
Labiak I.G. – assistant of the Department of Pathological Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
Kindrativ Elvira Oleksandrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department Pathological Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Дата першого надходження рукопису до видання: 10.07.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 21.07.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Лаб'як І.Г., Кіндратів Е.О., 2025

УДК 616.2-006-089-085.277.3 Original research

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TP53 AND PD-L1 DEPENDING ON THE TYPE OF ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Moskalenko Y., Hyriavenko N.

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Key words: *non-small cell lung cancer, p53, PD-L1, adjuvant therapy, survival.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 17-22.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.3*

E-mail:
yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
n.gyryavenko@med.sumdu.edu.ua

Abstract. *Non-small cell lung cancer (NSCLC) remains a leading cause of cancer-related mortality despite the widespread implementation of adjuvant chemotherapy and immunotherapy. The identification of molecular biomarkers capable of predicting treatment efficacy is critical for developing a personalized therapeutic approach. TP53, one of the most frequently mutated genes in NSCLC, may influence immunotherapy response through modulation of PD-L1 expression.*

Objective. *To evaluate the prognostic significance of p53 status in surgically treated NSCLC patients, considering PD-L1 expression and type of adjuvant therapy.*

Material and methods. *This retrospective single-center study included 42 patients with stage IA–IIIB NSCLC who received adjuvant platinum-based chemotherapy (n=27) or combined chemoimmunotherapy with atezolizumab (n=15). Immunohistochemical analysis was performed to assess p53 and PD-L1 protein expression in tumor tissues. Mutant p53 was defined as either negative or overexpressed staining. PD-L1 expression was considered positive when ≥1% of tumor cells were stained; <1% was regarded as negative. Statistical analysis was conducted using the χ^2 test, log-rank test, and Kaplan–Meier method in Stata V.19.5. A p-value <0.05 was considered statistically significant.*

Results. *The mean age of patients in the chemoimmunotherapy group was 59.7 ± 5.18 years, while in the chemotherapy group it was 57.7 ± 9.86 years. All patients (100.0%) in the chemoimmunotherapy group demonstrated positive PD-L1 expression, whereas only 55.6% of patients in the chemotherapy group were PD-L1 positive (p = 0.003). A significant difference in progression-free survival (Log-rank p = 0.0293) was observed exclusively among PD-L1-positive patients receiving chemoimmunotherapy: those with mutant p53 had a median PFS of 93.8 months, compared to 9.1 months in patients with wild-type p53. Overall survival was higher in patients with mutant p53, although the difference did not reach statistical significance. No such differences were observed in PD-L1-negative patients or in those who did not receive immunotherapy.*

Conclusions. *TP53 mutations are associated with improved progression-free survival in PD-L1-positive surgically treated NSCLC patients receiving adjuvant chemoimmunotherapy, supporting the prognostic value of p53 and the rationale for its routine evaluation.*

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ TP53 ТА PD-L1 ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНЬ

Москаленко Ю.В., Гирявенко Н.І.

Ключові слова*:*
недрібноклітинний рак легень, p53, PD-L1, ад'ювантна терапія, виживаність.

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 17-22.

Резюме. *Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) залишається провідною причиною онкологічної смертності, попри активне впровадження ад'ювантної хіміо- та імунотерапії. Виявлення молекулярних біомаркерів, що можуть прогнозувати ефективність лікування, має ключове значення для персоналізованого підходу. Ген TP53, один із найчастіше мутованих при НДКРЛ, потенційно впливає на відповідь на імунотерапію через модуляцію експресії PD-L1.*

Мета дослідження - *оцінити прогностичне значення типу p53 у хірургічно пролікованих пацієнтів із НДКРЛ залежно від експресії PD-L1 та виду медикаментозної терапії.*

Матеріал і методи. *У ретроспективне одноцентрове дослідження*

включено 42 пацієнти з IA–IIIB стадією НДКРЛ, які отримували ад'ювантну хіміотерапію (n=27) або комбіновану хіміоімунотерапію з атезолізумабом (n=15). Імуногістохімічно оцінювали експресію білків p53 та PD-L1 у тканині пухлини. Мутантний тип p53 визначали на підставі негативної або гіперекспресії. Позитивним вважали PD-L1 забарвлення 1% та більше пухлинних клітин, негативним – менше 1%. Статистичний аналіз проводили з використанням χ^2-тесту, логарифмічного рангового тесту та методу Каплана-Майєра у програмі Stata V.19.5. Порогом статистичної значущості було p <0,05.

Результати. *Середній вік пацієнтів у групі хіміоімунотерапії становив (59,7±5,18) років, у той час як у групі хіміотерапії – (57,7±9,86) років. У групі хіміоімунотерапії усі пацієнти (100,0%) мали позитивну експресію PD-L1, тоді як у групі хіміотерапії лише 55,6% пацієнтів (p = 0,003). Суттєва різниця у виживаності без прогресування (Log-rank p=0,0293) виявлена лише у PD-L1-позитивних пацієнтів, які отримували хіміоімунотерапію: при мутантному p53 медіана ВБП становила 93,8 міс. проти 9,1 міс. у пацієнтів із диким типом p53. Загальна виживаність була вищою у пацієнтів із мутантним p53, але без статистичної значущості. У PD-L1-негативних хворих і в групі без імунотерапії таких відмінностей не спостерігалось.*

Висновки. *Мутації TP53 асоціюються з кращою виживаністю без прогресування при ад'ювантній хіміоімунотерапії у PD-L1-позитивних хірургічно пролікованих хворих на НДКРЛ, що підтверджує прогностичну значущість p53 та необхідність його рутинної оцінки.*

Introduction. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer and is associated with high mortality rates and frequent recurrences, even after radical surgical intervention [1]. Postoperative pharmacological treatment remains a key component of the therapeutic strategy; however, individual responses to chemotherapy and immunotherapy vary significantly, highlighting the need for molecular predictors of treatment efficacy [2].

Recent studies have identified TP53, one of the most frequently mutated genes in NSCLC, as a promising biomarker for immune response and survival. Some findings suggest that TP53 mutations are associated with improved survival in male patients receiving immunotherapy, although this effect appears to be sex-specific and not universal [3]. Similar conclusions were drawn in another study showing that co-mutations of TP53 and ZFHX3 correlated with increased overall survival when immune checkpoint inhibitors (ICIs) were used [4].

TP53 is involved not only in apoptosis regulation but also in modulating PD-L1 expression, a key immune checkpoint that influences tumor sensitivity to ICIs. Liu et al. [5] demonstrated a correlation between TP53 mutations and elevated PD-L1 expression in patients without EGFR/ALK mutations, potentially enhancing immunotherapy response. Likewise, a large cohort analysis involving 1,586 lung adenocarcinoma patients indicated a link between PD-L1 expression, tumor microenvironment characteristics, and genetic mutations, including TP53 [6]. However, Kim et al. [7] reported that TP53 mutations were associated with poorer response to ICIs in patients with metastatic solid tumors, including NSCLC, emphasizing the context-dependence of this biomarker's effect.

Mathiot et al. [8] found that TP53 mutations predicted unfavorable survival in patients with metastatic non-squamous NSCLC, regardless of therapy line. Conversely, Assoun et al. [9] reported longer survival associated with TP53 mutations in patients treated with ICIs, further illustrating the contradictory nature of current data.

In this context, a study by Olivares-Hernández et al. [10] demonstrated that immunohistochemical (IHC) evaluation of the p53 protein could serve as a clinically feasible alternative to molecular TP53 testing, enabling stratification of patients based on prognosis and immunotherapy sensitivity. The study highlighted that specific IHC expression patterns of p53 closely correlated with TP53 mutational status and carried prognostic significance in NSCLC. Given that IHC is widely available and routinely applied in clinical practice, it can be readily incorporated into postoperative pathological evaluation, making it particularly suitable for clinical use [11].

Despite the growing body of evidence regarding the prognostic relevance of TP53 mutations in NSCLC patients undergoing immunotherapy, most studies focus on metastatic cases [12, 13]. Data on surgically treated patients who may receive adjuvant immunotherapy based on PD-L1 expression and p53 status remain limited.

Objective. This study aimed to evaluate the impact of p53 status on disease-free and overall survival in surgically treated NSCLC patients, in the context of PD-L1 expression and the type of pharmacological therapy. The research seeks to fill the existing gap in the literature and provide further justification for a personalized approach to adjuvant NSCLC treatment.

Material and methods. Study design. A total of 42 surgically treated NSCLC patients were included in this retrospective study: 27 received platinum-based adjuvant chemotherapy, and 15 received chemoimmunotherapy

with atezolizumab. The pilot, single-center nature of the study resulted in heterogeneous patient group compositions. Inclusion criteria comprised histologically confirmed NSCLC, stage IA–IIIB disease, age ≥18 years, and the availability of high-quality archived tumor tissue. Patients were followed for at least six years. Final evaluation of progression-free survival and overall survival was performed on June 1, 2025. Death data were retrieved from the Sumy Regional Clinical Oncology Center cancer registry. The study was approved by the Bioethics Committee of Sumy State University (protocol No. 3/12 dated December 17, 2024). Informed consent was obtained from all surviving participants.

Immunohistochemical analysis. Serial 4-μm sections of NSCLC tissue were mounted on SuperFrost adhesive slides (Thermo Scientific, USA) and dried at 60°C for 18 hours. Following deparaffinization, sections underwent antigen retrieval in 0.1 M citrate buffer (pH 6.0) at 95°C. After rinsing in distilled water and cooling for 20 minutes, endogenous peroxidase activity was blocked using MAD-021540Q-125. Monoclonal antibodies were incubated for 10 minutes. Ultra V Block was used to prevent background staining. Primary antibodies included anti–PD-L1 (clone Cal-10, 1:50 dilution) and anti-p53 (clone SP5, 1:50 dilution), both from Master Diagnostica. Reactions were visualized using the In Vitro detection system (Master Diagnostica, Spain).

PD-L1 positivity was defined as distinct membranous staining in ≥1% of tumor cells, with or without partial cytoplasmic staining. Staining limited to cytoplasm or observed in tumor microenvironment cells (macrophages, lymphocytes) was excluded from evaluation.

For p53 evaluation, six tumor regions (1 mm² each) with the most intensely stained nuclei were selected per sample. The immunohistochemical score was calculated by multiplying the percentage of stained nuclei (scored from 0 to 4) by the staining intensity (0–3). A total score of 0 or ≥4 was considered indicative of mutant-type p53.

Statistical analysis. Statistical analysis was conducted using Stata V.19.5 (StataCorp, Texas, USA; https://www.stata.com, 2025). Clinical and pathological characteristics were presented as absolute numbers and percentages. Age was described using mean, standard deviation, and 95% confidence intervals (CIs). A p-value <0.05 was considered statistically significant. The Pearson χ^2 test and Fisher's exact test were used to assess associations between variables and treatment types. Progression-free survival and overall survival were estimated using the Kaplan–Meier method, and survival differences were assessed using the log-rank test.

Results. Patient characteristics. The study included 42 surgically treated NSCLC patients who received either chemotherapy alone (n=27; 64.3%) or combined chemoimmunotherapy (n=15; 35.7%). The mean age of patients in the chemoimmunotherapy group was 59.7 ± 5.18 years (95% CI: 56.8–62.6), compared to 57.7 ± 9.86 years (95% CI: 53.8–61.6) in the chemotherapy group; the difference was not statistically significant. Most patients in both groups were male and had a history of smoking. There were no significant differences in tumor histology or disease stage. Mutant-type p53 was more frequently observed in the chemoimmunotherapy group (60.0%), whereas wild-type p53 predominated in the chemotherapy group (63.0%); however, the difference was not statistically significant. The most notable difference was observed in PD-L1 expression: all patients in the chemoimmunotherapy group (100.0%) were PD-L1 positive, compared to only 55.6% in the chemotherapy group (p = 0.003; Table 1).

Survival analysis. The total follow-up period for the patients was 9.5 years. During this time, disease recurrence was observed in 9 of 15 patients (60%) who received chemoimmunotherapy and in 17 of 27 patients (63%) treated with chemotherapy alone. Median progression-free survival and overall survival were analyzed in subgroups of surgically treated NSCLC patients according to p53 status, PD-L1 expression, and treatment modality (Table 2).

Among PD-L1-negative patients treated with chemotherapy alone, no statistically significant differences were found in either progression-free survival or overall survival. In PD-L1-positive patients who received chemotherapy without immunotherapy, both survival outcomes remained low for those with either wild-type or mutant p53, without meaningful differences.

The most pronounced difference was observed in the PD-L1-positive subgroup receiving combined chemoimmunotherapy. In this group, patients with mutant-type p53 showed a significantly higher median progression-free survival of 93.8 months, compared to only 9.1 months in those with wild-type p53 (p = 0.0293). This was the only subgroup with a statistically significant survival difference (Fig. 1).

Meanwhile, overall survival in the same subgroup was also higher in patients with mutant p53 but did not reach statistical significance: the median overall survival for patients with wild-type p53 was 36.4 months, whereas the median was not reached for those with mutant p53, suggesting a potential survival benefit from ICI in patients harboring TP53 mutations (Fig. 2).

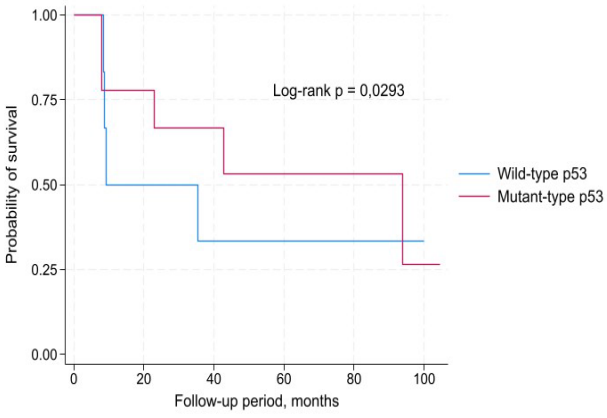

Fig. 1. Progression-free survival in PD-L1-positive surgically treated NSCLC patients receiving combined chemoimmunotherapy

УДК 616.2-006-089-085.277.3 Original research

Table 1

Baseline clinicopathological characteristics of surgically treated NSCLC patients

Variables	Chemoimmunotherapy group 15 (35,7%)	Chemotherapy group 27 (64,3%)	P-value
Age:			0,927
Median	59,7±1,33	57,7±1,89	
95% CI	56,8–62,6	53,8–61,6	
< 60	8 (53,3)	14 (51,9)	
≥ 60	7 (46,7)	13 (48,1)	
Sex:			0,689
Female	2 (13,3)	6 (22,2)	
Male	13 (86,7)	21 (77,8)	
Stage:			0,506
IA-IIA	4 (26,7)	11 (40,7)	
IIB-IIIB	11 (73,3)	16 (59,3)	
Histology:			0,461
Adenocarcinoma	6 (40,0)	14 (51,9)	
Squamous cell carcinoma	9 (60,0)	13 (48,1)	
Smoking:			0,689
Never smokers	2 (13,3)	6 (22,2)	
Current or former smokers	13 (86,7)	21 (77,8)	
p53:			0,152
Wild-type	6 (40,0)	17 (63,0)	
Mutant-type	9 (60,0)	10 (37,0)	
PD-L expression:			0,003
Negative	0 (0,0)	12 (44,4)	
Positive	15 (100,0)	15 (55,6)	

Table 2

Median survival in surgically treated NSCLC patients stratified by p53 status, PD-L1 expression, and treatment type

Subgroups of patients	Wild-type p53, months	Mutant-type p53, months	Log-rank p
Progression-free survival			
PD-L-negative patients, used chemotherapy, n=12	109,4	98,8	0,3595
PD-L-positive patients, used chemotherapy, n=15	7,4	5,7	0,3935
PD-L-positive patients, used chemoimmunotherapy, n=15	9,1	93,8	0,0293
Overall survival			
PD-L-negative patients, used chemotherapy, n=12	114,5	103,8	0,3189
PD-L-positive patients, used chemotherapy, n=15	14,3	19,1	0,2629
PD-L-positive patients, used chemoimmunotherapy, n=15	36,4	median was not reached	0,4923

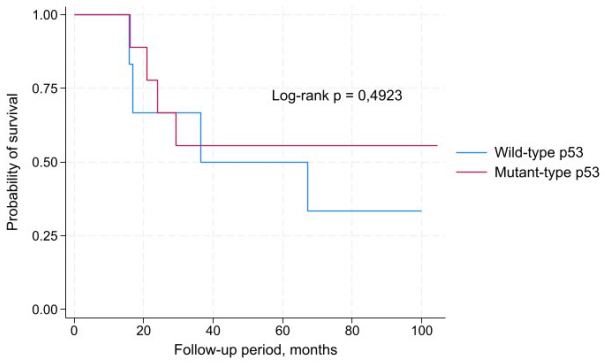

Fig. 2. Overall survival in PD-L1-positive surgically treated NSCLC patients receiving combined chemoimmunotherapy

Discussion. This study demonstrated that TP53 mutations, assessed immunohistochemically, have predictive value for progression-free survival in surgically treated NSCLC patients undergoing adjuvant chemoimmunotherapy. The statistically significant improvement in progression-free survival among PD-L1-positive patients with mutant p53 (93.8 vs. 9.1 months; p = 0.0293) may reflect a potential synergy between disrupted TP53-dependent signaling pathways and the mechanism of action of ICIs.

Our findings align with the study by Huang et al. [15], which showed that patients with TP53 mutations treated with chemoimmunotherapy had better disease control than those with driver mutations alone (e.g., EGFR or ALK). The role of TP53 is increasingly recognized as context-

dependent, as its mutations can contribute to PD-L1 upregulation and promote an immune-permissive tumor microenvironment.

Complementary data from Liu et al. [16] suggest that in patients with driver gene mutations and positive PD-L1 expression, combining ICIs with chemotherapy may enhance treatment efficacy, supporting the clinical relevance of a multimodal approach.

Conversely, some reports indicate that somatic TP53 mutations may be associated with poorer overall survival during immunotherapy, reflecting the complexity of interpreting this biomarker in a heterogeneous immune context [17].

Our study specifically focused on surgically treated patients with early or locally advanced NSCLC, a population for which data on the interplay between TP53 and PD-L1 in the adjuvant setting remain scarce. Notably, the NEOMUN neoadjuvant trial (stage II/IIIA) found no benefit from pembrolizumab in TP53-mutant subgroups [18], suggesting that the predictive value of TP53 may be contingent upon sufficient PD-L1-driven immune activation.

Moreover, Saleh et al. [19] highlighted that the prognostic impact of TP53 varies by disease stage: in localized NSCLC, KEAP1 and TP53 mutations had a lesser negative effect on survival than in advanced stages, reinforcing the importance of subgroup analyses.

The relationship between TP53 and PD-L1 expression has also been confirmed in several studies showing that TP53 mutations correlate with elevated PD-L1 levels in NSCLC regardless of histological subtype, which may enhance responsiveness to ICIs [20]. It is also crucial to consider that not only TP53 status but its co-mutations (e.g., with STK11 or KEAP1) can define distinct immune phenotypes that critically affect immunotherapy outcomes [21].

In our study, no significant survival differences were found in the PD-L1-negative cohort treated with chemotherapy alone, regardless of TP53 status. This supports the notion that the impact of TP53 mutations is realized only in the context of an activated PD-L1-mediated immune response.

Overall, the results of our study contribute to the current understanding of TP53 as a predictive biomarker in NSCLC and, for the first time, demonstrate its clinical relevance in surgically treated patients undergoing adjuvant chemoimmunotherapy. The observed interaction between TP53 mutation and PD-L1 positivity warrants further prospective validation in larger, multicenter cohorts.

While the findings are limited by the small sample size, retrospective nature, and single-center design, they reveal a consistent trend aligned with existing knowledge on the role of TP53 in shaping the tumor immune phenotype. These results should be validated in future prospective multicenter studies.

Conclusions. In surgically treated NSCLC patients with positive PD-L1 expression, TP53 mutations identified through immunohistochemistry are associated with significantly improved progression-free survival following adjuvant chemoimmunotherapy. This association was not observed in PD-L1-negative patients, highlighting the significance of the TP53–PD-L1 interaction as a potential predictor of immunotherapy response. These findings support the integration of p53 assessment into personalized postoperative treatment strategies for NSCLC.

Acknowledgments: This research has been performed with the financial support of grants of the external aid instrument of the European Union for the fulfillment of Ukraine's obligations in the Framework Program of the European Union for Scientific Research and Innovation "Horizon 2020" No. RN/ 11 – 2023 "The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer."

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Slim A, Kamoun H, Hadidene Y, Smadhi H, Meddeb A, Megdiche ML. Postoperative recurrence of primary lung cancer: anatomo-clinical and therapeutic study. Tunis Med. 2021;99(5):560-68.

2. Lazzari C, Spagnolo CC, Ciappina G, Di Pietro M, Squeri A, Passalacqua MI, et al. Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Evidence and Perspectives. Curr Oncol. 2023 Mar 27;30(4):3684-96. DOI: 10.3390/curroncol30040280.

3. Choi S, Kim SH, Lee S, Seo J, Kang M, Jung EH, et al. Association of TP53 Mutation Status and Sex with Clinical Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Cohort Study. Cancer Res Treat. 2025 Jan;57(1):70-82. DOI: 10.4143/crt.2024.046.

4. Zhang L, Zhang T, Shang B, Li Y, Cao Z, Wang H. Prognostic effect of coexisting TP53 and ZFHX3 mutations in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Scand J Immunol. 2021 Sep;94(3):e13087. DOI: 10.1111/sji.13087.

5. Liu F, Zhang X, Lu M, Liu C, Zhang X, Chu Q, et al. The association of genomic alterations with PD-L1 expression in Chinese patients with EGFR/ALK wild-type lung adenocarcinoma and potential predictive value of Hippo pathway mutations to immunotherapy. Cancer Med. 2024 Feb;13(3):e7038. DOI: 10.1002/cam4.7038.

6. Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, Sauter JL, Travis WD, Rekhtman N, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. Ann Oncol. 2020 May;31(5):599-608. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.065.

7. Kim SS, Harford JB, Moghe M, Doherty C, Chang EH. A Novel P53 Nanomedicine Reduces Immunosuppression and Augments Anti-PD-1 Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer in Syngeneic Mouse Models. Cells. 2022 Oct 31;11(21):3434. DOI: 10.3390/cells11213434.

8. Mathiot L, Nigen B, Goronflot T, Hiret S, Doucet L, Pons-Tostivint E, et al. Prognostic Impact of TP53 Mutations in Metastatic Nonsquamous Non-small-cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2024 May;25(3):244-253.e2. DOI: 10.1016/j.cllc.2023.12.004.

9. Assoun S, Theou-Anton N, Nguenang M, Cazes A, Danel C, Abbar B, et al. Association of TP53 mutations with response and

longer survival under immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2019 Jun;132:65-71. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.04.005.

10. Olivares-Hernández A, Del Barco Morillo E, Miramontes-González JP, Figuero-Pérez L, Pérez-Belmonte L, Martín-Vallejo J, et al. Immunohistochemical Assessment of the P53 Protein as a Predictor of Non-Small Cell Lung Cancer Response to Immunotherapy. Front Biosci (Landmark Ed). 2022 Mar 8;27(3):88. DOI: 10.31083/j.fbl2703088.

11. Mitsudomi T, Oyama T, Nishida K, Ogami A, Osaki T, Nakanishi R, et al. p53 nuclear immunostaining and gene mutations in non-small-cell lung cancer and their effects on patient survival. Ann Oncol. 1995;6 Suppl 3:9-13. DOI: 10.1093/annonc/6.suppl_3.s9.

12. Provencio-Pulla M, Pérez-Parente D, Olson S, Hasan H, Balea BC, Rodríguez-Abreu D, et al. Identification of non-actionable mutations with prognostic and predictive value in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2024 Jun;26(6):1384-94. DOI: 10.1007/s12094-023-03362-8.

13. De Giglio A, De Biase D, Favorito V, Maloberti T, Di Federico A, Zacchini F, et al. STK11 mutations correlate with poor prognosis for advanced NSCLC treated with first-line immunotherapy or chemo-immunotherapy according to KRAS, TP53, KEAP1, and SMARCA4 status. Lung Cancer. 2025 Jan;199:108058. DOI: 10.1016/j.lungcan.2024.108058.

14. Paver EC, Cooper WA, Colebatch AJ, Ferguson PM, Hill SK, Lum T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation. Pathology. 2021 Feb;53(2):141-56. DOI: 10.1016/j.pathol.2020.10.007.

15. Huang Z, Yu L, Chen W, Zhu D, Chen H. Effect on Non-Small Cell Lung Cancer after Combination of Driver Gene Mutations and Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy as Well as Chemotherapy. Iran J Public Health. 2024 Aug;53(8):1754-68. DOI: 10.18502/ijph.v53i8.16280.

16. Liu L, Li F, Zhao J, Zhuo X, Lai J, Wang J, et al. The Real-world Therapeutic Analysis of First-line Immunotherapy in Chinese Patients with Drive Gene Positive for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Cancer 2023;14(6):952-65. DOI: 10.7150/jca.77199.

17. Zhao L, Qu X, Wu Z, Li Y, Zhang X, Guo W. TP53 somatic mutations are associated with poor survival in non-small cell lung cancer patients who undergo immunotherapy. Aging (Albany NY). 2020 Jul 22;12(14):14556-568. DOI: 10.18632/aging.103502.

18. Eichhorn F, Klotz LV, Bischoff H, Thomas M, Lasitschka F, Winter H, et al. Neoadjuvant anti-programmed Death-1 immunotherapy by Pembrolizumab in resectable nodal positive stage II/IIIa non-small-cell lung cancer (NSCLC): the NEOMUN trial. BMC Cancer. 2019 May 2;19(1):413. DOI: 10.1186/s12885-019-5624-2.

19. Saleh MM, Scheffler M, Merkelbach-Bruse S, Scheel AH, Ulmer B, Wolf J, et al. Comprehensive Analysis of TP53 and KEAP1 Mutations and Their Impact on Survival in Localized- and Advanced-Stage NSCLC. J Thorac Oncol. 2022 Jan;17(1):76-88. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.764.

20. Li Y, Li C, Jiang Y, Han X, Liu S, Xu X, et al. Correlation of PD-L1 Expression with Clinicopathological and Genomic Features in Chinese Non-Small-Cell Lung Cancer. J Oncol. 2022 Apr 11;2022:1763778. DOI: 10.1155/2022/1763778.

21. Wang S, Jiang M, Yang Z, Huang X, Li N. The role of distinct co-mutation patterns with TP53 mutation in immunotherapy for NSCLC. Genes Dis. 2020 Apr 9;9(1):245-51. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.04.001.

Information about the authors

Moskalenko Y.V. - Ph.D, Associate Professor, Department of Oncology and Radiology (Sumy State University), +380976157396, ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0002-5398-0298

Hyriavenko N.I - Ph.D, Associate Professor, Department of Pathology (Sumy State University), +380997466578, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9805-014X

Відомості про авторів

Москаленко Ю.В. - канд.мед.наук, доцент кафедри онкології та радіології Сумського державного університету. м. Суми, Україна. ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0002-5398-0298

Гиявенко Н.І. - канд.мед.наук, доцент кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету. м. Суми, Україна.ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9805-014X

Дата першого надходження рукопису до видання: 14.07.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 25.07.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Москаленко Ю.В., Гиявенко Н.І., 2025

УДК 616.831.4:661.722 Original research

АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗНИХ НЕЙРОНІВ У ЛАТЕРАЛЬНОМУ ЯДРІ ГІПОТАЛАМУСА ВНАСЛІДОК ДОВГОТРИВАЛОГО ВЖИВАННЯ ЕТАНОЛУ

Чайковська В.Р.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Ключові слова: *латеральний гіпоталамус, синтаза оксиду азоту, етанол, дофамін, винагорода.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 23-29.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.4*

E-mail: *a000147@vnmu.edu.ua*

Резюме. Мета роботи *– встановити особливості змін активації NO-синтазних нейронів в ядрі латерального гіпоталамуса (ЛГ) при формуванні алкогольної залежності.*

Матеріал і методи. *Експериментальне дослідження проводили на 24 гризунах чистої лінії Wistar 250-280 гр, віком 5-6 місяців, під час гострої алкогольної інтоксикації та на тлі алкогольної залежності. Аналізували зрізи головного мозку, що відповідали координатам АР: (-1,3 до -2,8) мм від лінії брегми. Використовувалась методика гістохімічного аналізу синтази оксиду азоту, за допомогою забарвлення нікотинамідаденін-динуклеотидфосфат (NADP·H-діафорази), та кількісний аналіз NOS-позитивних нейронів.*

Результати. *Запропонований метод гістохімічного аналізу синтази оксиду азоту (NOS), за допомогою забарвлення NADP·H-діафорази, дала можливість спостерігали особливу зміну кількості і щільності NO позитивних нейронів у різних групах. У групі гострої алкогольної активації (ГАІ) показники NOS нейронів виросли до 30%, а група хронічної алкогольної залежності (ХАЗ) показала спад таких нейронів на 17 % проти контрольної групи. В обох групах спостерігалися в цитоплазмі переважно дрібних до 5 мкм, а також середнього діаметра 12-15 мкм нейронів у 40-мікрометровому зрізі на площі 200 × 200 мкм2. У групи (ГАІ) на рівні (–1.3 до –2,12) мм щільність таких клітин була вищою. Найвища середня щільність NOS-нейронів зареєстрована у вентральній частині латерального гіпоталамічного ядра (ЛГЯ) (73±1,7), а в дорсальній частині ЛГЯ - становить (57±2,2) міченого нейрона в тест-ділянці, а найменша – у ЛГЯ та ЛГЯ (19±0,7 та 16±3,8). Щільність таких клітин на рівні (-2,3/-2,8) істотно не відрізнялася від контрольних показників (p>0.05). У групи (ХАЗ) найбільше зниження щільності показників NOS нейронів у ядрах ЛГЯ на рівні від (-2,12 до -2,8) мм від лінії брегми становить (8±0,2), та коефіцієнт кореляції становить (p< 0.05), а ЛГЯ від (-2,3 до 2,8) мм від лінії брегми складав (7±3,8), та коефіцієнт кореляції становить (p<0.05), а на рівні (–2,12) мм істотно не відрізнялася від контрольних показників (p>0.05).*

Висновки. *Отже, результати нашого дослідження показують, що NO-синтазні нейрони латерального ядра гіпоталамуса реагують як під час гострої алкогольної інтоксикації, так і при формуванні алкогольної залежності. При гострій алкогольній інтоксикації показники виросли на 30% на рівні (–1,3 до – 2,12) мм від лінії брегми ЛГЯ (73±1,7), а в ЛГЯ (57±2,2) , а найменша – у ЛГЯ та ЛГЯ (19±0,7, та 16±3,8). Щільність таких клітин на рівні (-2,3/-2,8) істотно не відрізнялася від контрольних показників (p>0.05). У групи хронічної алкогольної інтоксикації найбільше зниження щільності показників NOS нейронів становили 17 %. У ЛГЯ на рівні від (-2,12 до -2,8) мм від лінії брегми становить (8±0,2), та коефіцієнт кореляції становить (p<0.05), а ЛГЯ від (-2,3 до 2,8) мм від лінії брегми і складав (7±3,8), та коефіцієнт кореляції становить (p<0.05), а на рівні (–2,12) мм істотно не відрізнялася від контрольних показників (p>0.05). І за таких показників роль ЛГ у вживанні алкоголю не до кінця зрозуміла і потребує подальшого вивчення. Можна припустити, що ядро латерального гіпоталамуса, маючи зв'язки із нейронами, що залучені до мотивації та винагороди, підвищує активність нейронів NO за залученням дофамінергічної системи (при гострій алкогольній інтоксикації), та, можливо, тим самим стимулює місцевий кровотік через вазодилатацію, що стимулює формування алкогольної залежності через закріплення мотивацій значущості алкоголю, а при хронічному вживанні алкоголю*

призводить до зниження активності NO – синтазної системи. Це може бути пов'язане з депресією викиду дофаміну, виснаженням рецепторів до NO під дією нейротоксичного впливу ацетальдегіду, що, у свою чергу, порушує баланс у циклі винагороди.

ACTIVITY OF NO SYNTHASE NEURONS IN THE LATERAL HYPOTHALAMIC NUCLEUS FOLLOWING LONG-TERM ETHANOL CONSUMPTION

Chaikovska V.R.

Key words: *lateral hypothalamus, nitric oxide synthase, ethanol, dopamine, reward.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 23-29.

Resume. Objective of the study *– is to determine the characteristic changes in the activation of nitric oxide synthase (NOS) neurons in the lateral hypothalamic nucleus during the development of alcohol addiction.*

Material and methods. *The experimental study was conducted on 24 adult male Wistar rats (250–280 g, aged 5–6 months), under conditions of acute alcohol intoxication and chronic alcohol dependence. Brain sections corresponding to anterior-posterior (AP) coordinates −1.3 to −2.8 mm from the bregma were analyzed. Histochemical detection of nitric oxide synthase (NOS) activity was performed using NADPH-diaphorase staining. Quantitative analysis was carried out to assess the density and distribution of NOS-positive neurons in the lateral hypothalamic nucleus.*

Results. *The applied histochemical method for nitric oxide synthase (NOS) detection using NADPH-diaphorase staining enabled the identification of specific changes in the number and density of NO-positive neurons across experimental groups. In the acute alcohol intoxication (AAC) group, the number of NOS-positive neurons increased by 30% compared to controls. In contrast, the chronic alcohol dependence (CAD) group showed a 17% reduction in NOS-positive neurons. Predominantly small (≤5 μm) and medium-sized (12–15 μm) neurons were observed within the cytoplasm in 40-μm-thick sections over an area of 200 × 200 μm².*

In the AAC group, at the AP level of −1.3 to −2.12 mm, the density of NOS-positive neurons was notably higher. The highest average densities were recorded in the ventral lateral hypothalamic nucleus (LHV) with 73 ± 1.7 cells, and in the dorsal lateral hypothalamic nucleus (LHD) with 57 ± 2.2 cells per test area. The lowest densities were observed in the same nuclei: LHV – 19 ± 0.7 cells, and LHD – 16 ± 3.8 cells. At the AP level of −2.3 to −2.8 mm, the density of NOS-positive neurons did not differ significantly from the control group (P > 0.05). In the CAD group, the most pronounced decrease in NOS neuron density was observed in the LHV nucleus at −2.12 to −2.8 mm from the bregma, reaching 8 ± 0.2 cells (P < 0.05), and in the LHD nucleus at −2.3 to −2.8 mm with 7 ± 3.8 cells (P < 0.05). At the level of −2.12 mm, NOS neuron density did not differ significantly from control values (P > 0.05).

Conclusions. *The results of this study demonstrate that NO-synthase (NOS) neurons in the lateral hypothalamic nucleus (LH) respond both upon acute alcohol intoxication and during the development of alcohol addiction. Upon acute alcohol intoxication, NOS neuron density increased by 30% at the AP level of −1.3 to −2.12 mm from the bregma, with the highest densities observed in the ventral LH (LHV) at 73 ± 1.7 cells and in the dorsal LH (LHD) at 57 ± 2.2 cells. The lowest densities in this group were also recorded in the LHV and LHD (19 ± 0.7 and 16 ± 3.8, respectively). At the posterior level (−2.3 to −2.8 mm), NOS neuron density did not differ significantly from control values (P > 0.05). In the*

chronic alcohol dependence group, the density of NOS neurons decreased by 17%, with the greatest reductions observed in the LHV at −2.12 to −2.8 mm (8 ± 0.2, P < 0.05) and in the LHD at −2.3 to −2.8 mm (7 ± 3.8, P < 0.05). At −2.12 mm, values did not significantly differ from control (P > 0.05). These findings suggest that the lateral hypothalamus (LH) plays a modulatory role in alcohol-induced neural activity. However, its precise contribution to alcohol-related behavior remains to be fully elucidated. It is plausible that upon acute alcohol intoxication, increased NOS activity in the LH—potentially through the involvement of dopaminergic circuits related to motivation and reward—leads to vasodilation and enhanced local blood flow, reinforcing alcohol-associated stimuli and promoting the formation of addiction. In contrast, chronic alcohol exposure may suppress NOS activity due to reduced dopamine release, NO receptor desensitization, or the neurotoxic effects of acetaldehyde, thereby disrupting the balance of the brain's reward system.

Вступ. Гіпоталамус – це ділянка проміжного мозку, яка об'єднує та інтегрує потоки сенсорної, інтеграційної та моторної аферентації, і функціонує для підтримки гомеостазу. Адже в гіпоталамусі є низка визначальних структур, які можна розділити на три зони: ядра перивентрикулярної зони, які забезпечують нейро-ендокринну взаємодію, ядра медіальної, а також латеральної зони, які регулюють вегетативну та соматичну поведінку. Зокрема, латеральне ядро гіпоталамуса (ЛЯГ), що асоціюється з харчовою поведінкою та її мотиваційними циклами, має вплив на поведінкові реакції, які пов'язані з отриманням винагороди [1]. Недавні дослідження показують, що ЛЯГ може бути причетним до розвитку та формування алкогольної залежності, ров'язаний із виробленням меланін концентруючого гормону (МКГ) [2,3]. МКГ-гіпоталамічний нейропептид, який опосередковує споживання та підсилення речовин (алкоголь, амфітамін, кокаїн), якими зазвичай зловживають, шляхом модулюючого впливу на мезолімбічну, дофамінергічну та глутаматергічну системи мозку [4, 5]. Особливістю впливу МКГ є потенціація дії алкоголю, а також стимуляція дофамінової сигналізації через вентральну тегментальну ділянку (ВТД) у латеральне ядро (ЛЯ) [6, 7], тим самим впливаючи на систему винагороди, так і на секрецію NO і може чинити як безпосередній вплив на нейрони, так і опосередкований через метаболічні процеси. Все це здатне призвести до адаптивних змін у нейронних мережах, сприяючи та підтримуючи алкогольну залежність.

Тому виникла гіпотеза про можливу участь NO-синтазної системи латерального ядра гіпоталамуса (ЛЯГ), зокрема зміни активності в нейронах при тривалому споживанні алкоголю або/чи формуванні алкогольної залежності.

Мета дослідження - встановити особливості змін активації NO-синтазних нейронів в ядрі латерального гіпоталамуса при формуванні алкогольної залежності.

Матеріал і методи. Нами відібрано щурів чистої лінії Wistar масою 250-280 гр, віком 2-3 місяці. Тварини утримувались у лабораторних умовах для адаптації зі сталими показниками температури, вологості та з вільним доступом до води і їжі. Усі експерименти проведені з дотриманням усіх положень Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ України № 755 від 12.08.1997 р., «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург,1986), та Директиви Ради Європи 2010/63 EU щодо експериментів на тваринах. Усі положення вищеперелічених документів було дотримано, а також використання якомога меншої кількості тварин для отримання достовірних результатів. У нашому експериментальному дослідженні використані щури лінії Wistar масою 250-280 гр, віком 5-6 місяців. Усіх тварин утримували в лабораторних умовах для адаптації зі сталими показниками температури, вологості та з вільним доступом до води і їжі. Тварин розподілили на три експериментальні групи по вісім щурів у клітці. Перша група – контрольна група тварин, які отримували ін'єкції фізіологічного розчину інтраперитонеально (ip) (n=8), друга група – моделювання гострої алкогольної інтоксикації (n=8), які отримували ін'єкції інтроперитонеально (ip) етанолу у дозі 2 г/кг 15% розчину, та третя група – моделювання хронічної алкогольної залежності (n=8), яка отримувала 20% розчин етилового спирту у вільному доступі протягом 30 діб. Починаючи з 5% етанолу на тиждень, 2-й тиждень - 10%, 3-й тиждень - 15%, 4-й тиждень - 20%.

Методика гістохімічного аналізу синтази оксиду азоту за допомогою забарвлення NADPH діафорази, в якому ферментативна активність діафорази відновлює тетразолієві барвники до темно-синього осаду за наявності NADPH. Кількісний аналіз NOS-позитивних нейронів та фотографування забарвлених зрізів проводили за допомогою оптичного бінокулярного мікроскопа, оснащеного камерою. Межі аналізованих

структур визначалися відповідно за атласом [8]. Аналізували зрізи, що відповідали координатам АР: (-1,3 до -2,8) мм від лінії брегми.

Статистика: Щільність НАДФН-др. нейронів (кількість мічених клітин на тест-площах зрізів мозку 200 × 200 мкм2) підраховували в дорсальній і вентральній частинах латеральної гіпоталамічної зони (LHD і LHV) на рівнях від (–1.3 до –2.8) мм від брегми за атласом. Середня щільність НАДФН-др.-нейронів у зрізі мозку товщиною 40 мкм на тест-площах ядра ЛГ розраховувалася по сім-вісім зрізів, отриманих від кожної тварини всіх трьох груп. Для кожної структури ЛГ підраховували до 112 значень щільності мічених нейронів. Значення середніх щільностей мічених клітин у різних структурах ЛГ порівнювали за допомогою двопараметричного статистичного дисперсійного аналізу варіацій (ANOVA) і (додатково) post hoc-аналізу Ньюмена – Кеулса, та U Манна-Уїтні. Міжгрупові різниці вважалися вірогідними при ($p<0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи зрізи мозку, нейрони, що експресують NO – синтаз, були зареєстровані в латеральному ядрі гіпоталамуса (ЛЯГ). Спостерігали особливу зміну кількості і щільності NO позитивних нейронів в різних групах (рис.1). У контрольній групі тварин спостерігали середню щільність NO позитивних клітин (30-50 кл/зріз) значення p = 0,043 ($p<0.05$) на різних рівнях від (-1,3 до -2,8) мм від брегми зі зростанням середньої щільності в каудальному напрямку (рис.1-3). При гострій інтоксикації етанолом реєстрували значне підвищення активації NOS. Причому в цитоплазмі переважно дрібних до 5 мкм, а також середнього діаметра 12-15 мкм нейронів, які позначені сірими трикутниками в правій частині схеми фронтального зрізу ЛГ (рис. 2, 3). Для прикладу, в ядрах ЛГ у середньому (від 39 ± 2,4 до 73±1,7) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,01), що збігається з показниками Манна-Уітні, де (p=0,01) у такому випадку p-значення ($p<0,05$). А в ядрах LHD, у середньому, (від 25±5,3 до 57±2,2) клітин на зріз, число ступеня свободи (df=1, p=0), а за Манн-Уітні - (p=0,01), тоді значення ($p<0,05$) на рівні (-1,3/-1,8) мм від лінії брегми (рис.1). Розглядаючи показники на рівні (-2,12) від лінії брегми, ядра LHV, у середньому, (від 28±1,8 до 65±1,4) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,0), а за Манн-Уітні - (p=0,017), то тоді значення ($p<0,05$). Як ядра LHD, у середньому, (від 19±0,6 до 55±1,4) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,0), а за Манн-Уітні - (p=0,017), тоді значення ($p<0,05$). На рівні (-2,3/-2,8) від лінії брегми показники змінюються. В ядрах LHV, у середньому, (від 16±1,4 до 19±0,7) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA), число ступеня свободи (df=1, p=0,11), а за Манн-Уітні - (p=0,15), то значення ($p>0,05$). В ядрах LHD, у середньому, (від 14±0,4 до 16±3,8) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,0), що становить значення ($p<0,05$), а за Манн-Уітні - (p=0,07), то тоді значення ($p>0,05$). Характерною особливістю цих зрізів спостерігалося найвище значення щільності, кількості та інтенсивності забарвлення нейронів, відростків та загального фону препаратів порівняно з контролем, що може бути свідченням вищої активності та/або концентрації NO-синтази. Гостра алкогольна інтоксикація в ЛГ ядрі викликала значне збільшення щільності NOS більш ніж на 30% (55-73 кл/зріз) порівняно з контрольною групою (рис.1-3). Це може пояснюватися тим, що відбувається стимуляція системи винагороди, спричинюючи вивільнення дофаміну, або ж активації ГАМК-ергічної системи мозку [2, 9]. У свою чергу, ЛГ маючи зв'язки з нейронами, що залучені до мотивації та винагороди, підвищують активацію нейронів NO. Таким чином, комплексний вплив NO, як нейромедіатора, метаболіта і тісний зв'язок його з нейронами, що залучені до мотивації і винагороди, стимулює формування алкогольної залежності через закріплення мотиваційної значущості алкоголю [3]. Важливо відзначити, що зареєстровані нами ознаки посилення нейронної активності, у тварин третьої групи, з хронічною алкогольною залежністю, відзначали відносне зниження такої активності приблизно на 17% (16-33 кл/зріз) порівняно з контрольною групою, що зазначено зірочками сірого кольору (рис. 3) у лівій частині схеми фронтального зрізу ЛГ. На рівні (-1,3/-1,8) мм від брегми LHV у середньому (від 39± 2,4 до 33±1,7) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,008), що збігається з показниками Манна-Уітні, де (p=0,015), у такому випадку значення ($p<0,05$). А в ядрах LHD, у середньому, (від 25±5,3 до 17±6,2) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,0), а за Манн-Уітні - (p=0,01), тоді значення ($p<0,05$). Розглядаючи показники на рівні (-2,12) від лінії брегми, ядра LHV, у середньому, (від 28±1,8 до 19±3,4) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,0), а за Манн-Уітні (p=0,019), тоді значення ($p<0,05$). Ядра LHD, у середньому, (від 19±0,6 до 16±0,7) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,079), а за Манн-Уітні - (p=0,17), відповідно значення ($p>0,05$). На рівні (-2,3/-2,8) від лінії брегми показники в ядрах LHV, у середньому, (від 16±5,4 до 8±0,2) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,083) ($p>0,05$), а за Манн-Уітні - (p=0,016), ($p<0,05$). В ядрах LHD, у середньому, (від 14±0,4 до 7±3,8) клітин на зріз, показники критерію (ANOVA) число ступеня свободи (df=1, p=0,079), де ($p>0,05$), а за Манн-Уітні - (p=0,012), тоді значення ($p<0,05$). Хронічне вживання алкоголю вірогідно призводить до зниження активності NO – синтазної системи. Це може бути пов'язане з адаптацією та виснаженням NO – синтазної системи та чутливих до них рецепторів через оксидативний стрес та нейротоксичний вплив ацетальдегіду, що, у свою чергу, впливає на гомеостатичний баланс і порушення в циклі винагороди [10]. Схожі результати

реєструвалися в роботі Yoshimoto K., де показано, що протягом тривалого 4-годинного вживання алкоголю у щурів відбувається пригнічення, спричинених алкоголем, викидів дофаміну (DA) у латеральному гіпоталамусі [11].

Сині, помаранчеві і сірі стовпчики – середня щільність (± похибка середнього значення) NOS нейронів на фронтальних рівнях (-1,3/-1,8; -2,12; -2,3/-2,8 мм від брегми), за атласом [8]. Значення синього стовпчика – контрольна група, помаранчевого стовпчика – група гострої алкогольної інтоксикації, а сірого стовпчика – група хронічної алкогольної залежності. Позначення структур: LHD і LHV – дорсальна і вентральна частини латерального гіпоталамічного ядра.

Показники середньої щільності розподілу НАДФН–діафоразопозитивних нейронів у зоні LH у щурів під час гострої алкогольної інтоксикації, та при хронічній алкогольній залежності дрібних до 5 мкм, а також середнього діаметра 12-15 мкм нейронів, що позначені сірими трикутниками в правій частині схеми, та зірочками в лівій частині схеми відповідно.

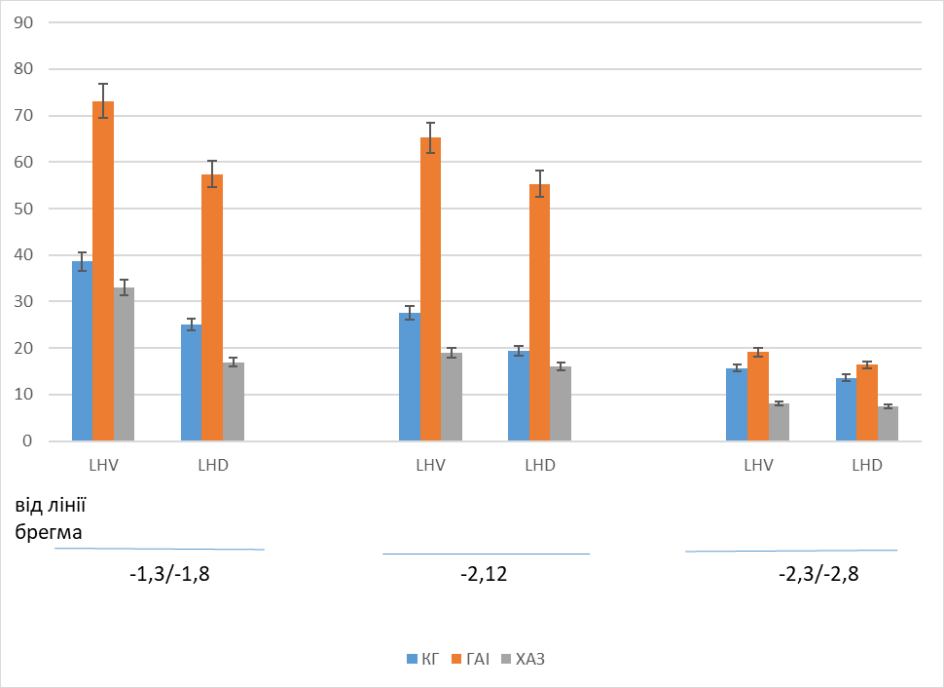

Рис.1. Діаграми значень середньої щільності НАДФН-діафоразореактивних (NOS-вмісних) нейронів у зоні латерального гіпоталамуса

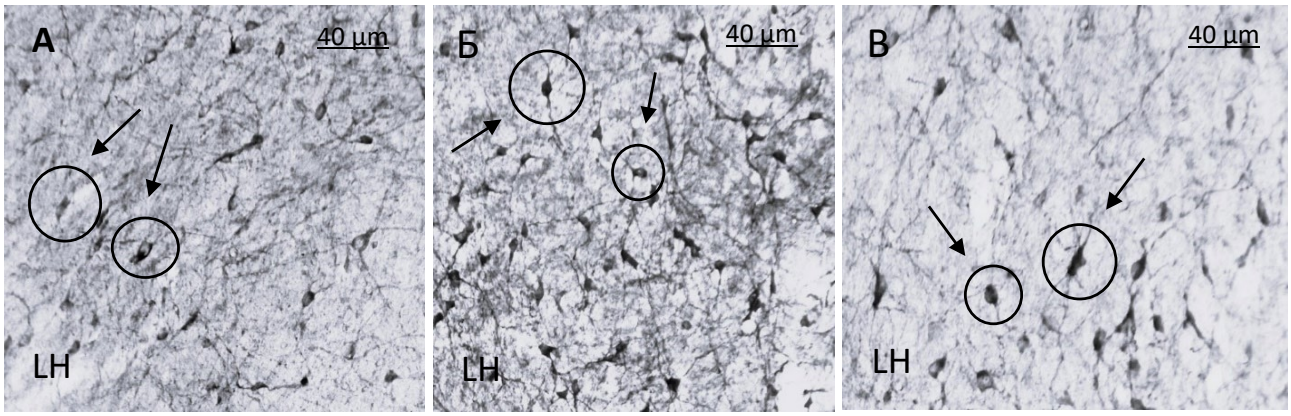

Рис. 2. (а, б, в) Мікрофотографії НАДФН–діафоразореактивних нейронів у зоні латерального гіпоталамуса (ЛГ) у щурів під час гострої алкогольної інтоксикації та хронічній алкогольній залежності на фронтальному рівні -2,3/-2,5 мм від брегми: А – контрольна група, Б – гостра алкогольна інтоксикація, В – хронічна алкогольна залежність. Чорними стрілками показано – НАДФН-др.-нейрони. Масштаб 40 мкм дійсний для всіх фрагментів

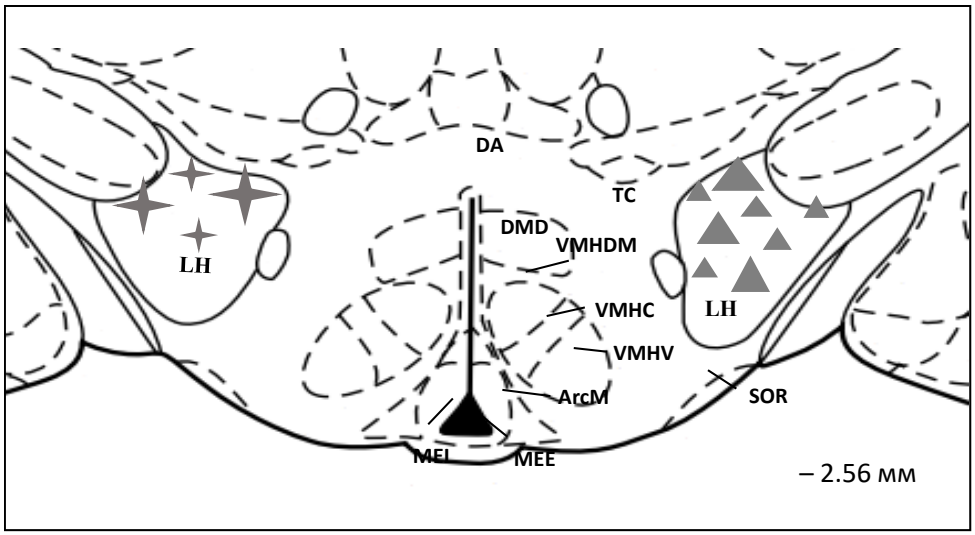

Рис. 3. Схема фронтальних зрізів гіпоталамічних структур переднього мозку щура (на рівні –2.56 мм від брегми, на площі зріз 200 × 200 мкм²)

Висновки. Отже, результати нашого дослідження показують, що NO-синтазні нейрони латерального ядра гіпоталамуса реагують як під час гострої алкогольної інтоксикації, так і при формуванні алкогольної залежності. При гострій алкогольній інтоксикації показники виросли на 30% на рівні (–1,3 до – 2,12) мм від лінії брегми LHV (73±1,7), а в LHD - (57±2,2) , а найменша – у LHV та LHD (19.± 0,7, та 16± 3,8). Щільність таких клітин на рівні (-2,3/-2,8) істотно не відрізнялася від контрольних показників (P > 0.05). У групи хронічної алкогольної інтоксикації найбільше зниження щільності показників NOS нейронів впали до 17 % . У LHV на рівні від (-2,12 до -2,8) мм від лінії брегми становить (8±0,2), та коефіцієнт кореляції становить (p<0.05), а LHD (від -2,3 до 2,8) мм від лінії брегми і складав (7±3,8), та коефіцієнт кореляції становить (p<0.05), а на рівні (–2,12) мм істотно не відрізнялася від контрольних показників (p>0.05). І за таких показників роль ЛГ у вживанні алкоголю не до кінця зрозуміла і потребує подальшого вивчення. Можна припустити, що ЛГ, маючи зв'язки з нейронами, що залучені до мотивації та винагороди, підвищують активність нейронів NO за залученням дофамінергічної системи (при гострій алкогольній інтоксикації), та, можливо, тим самим стимулюють місцевий кровотік через вазодилатацію, що стимулює формування алкогольної залежності через закріплення мотивацій значущості алкоголю, а при хронічному вживанні алкоголю призводить до зниження активності NO – синтазної системи. Це може бути пов'язане з депресією викиду дофаміну, виснаженням рецепторів до NO під дією нейротоксичного впливу ацетальдегіду, що, у свою чергу, порушує баланс у циклі винагороди.

Перспективи подальших досліджень. У майбутньому дослідження NOS нейронів є перспективою до більш ретельного вивчення. Дає змогу працювати над терапією розладів вживання алкоголю в подальшому, а також для інших неврологічних захворювань, таких як депресія, деменція.

References

1. Bear MH, Bollu PC. Neuroanatomy, hypothalamus. StatPearls. StatPearls Publishing LLC, Treasure Island (FL); 2020.
2. Torruella-Suárez ML, McElligott ZA. Neurotensin in reward processes. Neuropharmacology. 2020;167:108005. DOI: 10.1016/J.NEUROPHARM.2020.108005.
3. Morganstern I, Gulati G, Leibowitz SF. Role of melanin-concentrating hormone in drug use disorders. Brain Res. 2020;1741:146872. DOI: 10.1016/J.BRAINRES.2020.146872.
4. Jego S, Adamantidis A. MCH neurons: vigilant workers in the night. Sleep. 2013;36(12):1783-86. doi: 10.5665/sleep.3198.
5. Schneeberger M, Tan K, Nectow AR, Parolari L, Caglar C, Azevedo E, et al. Functional analysis reveals differential effects of glutamate and MCH neuropeptide in MCH neurons. Mol Metab. 2018;13:83-9. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.05.001.
6. Harada M, Capdevila LS, Wilhelm M, Burdakov D, Patriarchi T. Stimulation of VTA dopamine inputs to LH upregulates orexin neuronal activity in a DRD2-dependent manner. Elife. 2024;12RP90158. DOI: 10.7554/ELIFE.90158.
7. Bills KB, Otteson DZ, Jones GC, Brundage JN, Baldwin EK, Small CA, et al. Mechanical Stimulation Alters Chronic Ethanol-Induced Changes to VTA GABA Neurons, NAc DA Release and Measures of Withdrawal. Int J Mol Sci. 2022;23(20):12630. DOI: 10.3390/IJMS232012630.
8. Paxinos G, Watson Ch. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. ScienceDirect. Retrieved July 12, 2025. Available from: https://www.sciencedirect.com/book/9780125476201/the-rat-brain-in-stereotaxic-coordinates
9. Valenzuela CF. Alcohol and Neurotransmitter Interactions. Alcohol Health Res World. 1997;21(2):144-8. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6826822/
10. Yoshimoto K, Ueda S, Kitamura Y, Inden M, Hattori H, Ishikawa N, et al. Administration of rotenone enhanced voluntary alcohol

drinking behavior in C57BL/6J mice. Leg Med. 2012;14(5):229-38. DOI: 10.1016/J.LEGALMED.2012.03.005.
11. Yoshimoto K, Murata K, Yoshikawa N, Maeda K, Mori A, Urashige Y, et al. Neural dysfunctions following experimental permanent occlusions of bilateral common carotid arteries cause an increase of rat voluntary alcohol drinking behavior. Legal Medicine. 2021;51:101875. DOI: 10.1016/J.LEGALMED.2021.101875.

Відомості про автора
Чайковська В.Р. – аспірант кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна. https://orcid.org/0009-0004-7148-2948

Information about the author
Chaikovska V.R. – Postgraduate student of the Department of Normal Physiology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Дата першого надходження рукопису до видання: 14.07.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 25.07.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Чайковська В.Р., 2025

Original research

НЕІНВАЗИВНА ДІАГНОСТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

Торак В.М., Горбан Б.В.

[1]Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України» м. Київ, Україна
[2]ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» , м. Чернівці, Україна

Ключові слова: *неінвазивна діагностика, трансплантація нирки, хронічна реакція відторгнення, імунофенотипування лімфоцитів.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 30-36.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.5*

E-mail: *VicTorak7577@gmail.com*

Резюме. *Посттрансплантаційний супровід пацієнтів є складним і багатокомпонентним процесом, в якому ключову роль відіграє імунологічний моніторинг. Незважаючи на досягнення в галузі імуносупресивної терапії, інфекційні ускладнення та хронічна реакція відторгнення залишаються одними з основних причин дисфункції ниркового алотрансплантата (НАТ). Згідно з останніми дослідженнями, аналіз поверхневих маркерів лімфоцитів периферичної крові дозволяє отримати об'єктивну інформацію щодо стану адаптивної імунної відповіді, зокрема балансу між ефекторними та регуляторними популяціями. При хронічному відторгненні спостерігається підвищення експресії маркерів активації (CD25, HLA-DR), зниження частки Treg-клітин (CD4+CD25^{high}), а також зрушення у співвідношенні CD4/CD8. Інфекційні ускладнення, навпаки, можуть супроводжуватися зниженням активності NK-клітин та CD8+ Т-лімфоцитів.*

Мета роботи *- удосконалити ефективність неінвазивної діагностики та сформувати прогностичні моделі перебігу післятрансплантаційного періоду шляхом аналізу імунофенотипу лімфоцитів периферичної крові при хронічному пієлонефриті та хронічному відторгненні у реципієнтів з нирковим трансплантатом (НТ).*

Матеріал і методи*. Досліджено рівні субпопуляцій лімфоцитів, які визначали за допомогою FACS (флуоресцентної проточної цитометрії) у 166 реципієнтів, яким виконано трансплантацію нирки (ТН) від донора з діагностованою смертю мозку (ДСМ) через 1-5 років, яких розподілено згідно з клініко-лабораторною та морфологічною верифікацією діагнозу на ІІІ групи:*

1) Основна группа I – 56 реципієнтів з хронічним пієлонефритом у стадії ремісії (ХПН).

2) Основна группа II – 40 реципієнтів з хронічною реакцією відторгнення (ХРВ).

3) Група порівняння – 70 реципієнтів з трансплантатом нирки без ускладнень (ТНБУ)

4) Групу контролю склали 45 здорових осіб, рівноадекватних за віком та статтю.

Результати дослідження. *Виявлено наступні відмінності співвідношення лімфоцитів між різними групами реципієнтів:*

1. Лімфоцити CD45+14-15: у групі трансплантація нирки без ускладнень (ТНБУ) даний показник був 18.7%, тоді як у групах ХПН та ХРВ рівень лімфоцитів є значно нижче – 6,4% і 13,7% відповідно.

2. Стан моноцитів CD45+14+15: у групі з ТНБУ рівень становить 6.7%, що є нормою. У групі з ХПН рівень моноцитів залишався на рівні 6.3% (діапазон 4.8 – 7.975%), що не свідчить про значні зміни. Водночас у групі з ХРВ рівень моноцитів підвищений до 8.6% (діапазон 5.725 – 11.85%), що може бути індикатором активного хронічного запалення, пов'язаного з відторгненням трансплантата.

3. Т-лімфоцитів CD3+19: у групі з ТНБУ рівень Т-лімфоцитів становить 71.4%, що є ознакою стабільної імунної відповіді. У групі з ХПН рівень Т-лімфоцитів підвищений до 74.6%, що може вказувати на активацію імунної системи в умовах хронічного запалення. У групі з ХРВ даний показник ще вищий — 76.5%, що свідчить про високу активність Т-лімфоцитів в умовах хронічного відторгнення трансплантата.

4. Т-цитотоксичні клітини CD4-8+: у групі з ТНБУ рівень Т-

цитотоксичних клітин становить 27%, що є нормальним показником для задовільної функції трансплантата. У групі з ХПН даний показник збільшується до 28.4, що свідчить про активізацію імунної відповіді. У групі з ХРВ рівень Т-цитотоксичних клітин досягає 41.8%, що є індикатором вираженого Т-клітинного відторгнення трансплантата.

5. Treg (CD4+127-25+): у групі з ТНБУ рівень Treg становить 2.6%, що вказує на нормальну регуляцію імунної відповіді. У групі з ХПН спостерігається помірне підвищення Treg до 3.8%, що вказує на спробу організму контролювати хронічний запальний процес . У групі з ХРВ рівень Treg збільшується до 5.1%, що вказує на агресивну Т-клітинну відповідь при хронічному відторгненні трансплантата.

***Висновки:** 1. У **групі з ТНБУ** наявний стабільний імунний профіль із нормальною активністю Т-лімфоцитів і Treg. 2. У **групі з ХПН** підвищена активність Т-лімфоцитів та Т-цитотоксичних клітин свідчить про хронічне запалення. 3. У **групі з ХРВ** відзначається підвищення Т-цитотоксичних клітин і Treg, що вказує на активацію імунної системи в умовах хронічного відторгнення трансплантата.*

NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Torak V.M., Horban B.V.

Key words: *non-invasive diagnostics, kidney transplantation, chronic rejection reaction, lymphocyte immunophenotyping.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 30-36.

Resume. *Post-transplant patient support is a complex and multi-component process in which immunological monitoring plays a key role. Despite advances in immunosuppressive therapy, infectious complications and chronic rejection response remain among the leading causes of renal allograft dysfunction (NAT). According to recent studies, the analysis of peripheral blood lymphocyte surface markers allows for objective information regarding the state of the adaptive immune response, in particular the balance between effector and regulatory populations. In chronic rejection, there is an increase in the expression of activation markers (CD25, HLA-DR), a decrease in the proportion of Treg cells ($CD4+CD25^{high}$), as well as a shift in the CD4/CD8 ratio. Infectious complications, on the contrary, can be accompanied by a decrease in the activity of NK cells and CD8+ T-lymphocytes.*

Objective. *To improve the effectiveness of non-invasive diagnostics and to form prognostic models of the course of the post-transplant period by analyzing the immunophenotype of peripheral blood lymphocytes in chronic pyelonephritis and chronic rejection in kidney transplant recipients (RT).*

Materials and methods. *The levels of lymphocyte subpopulations were studied, which were determined using FACS (fluorescent flow cytometry) in 166 recipients who underwent kidney transplantation (RT) from a donor with diagnosed brain death (BD) after 1-5 years, who were distributed according to clinical, laboratory and morphological verification of the diagnosis into groups III:*

1) Main group I – 56 recipients with chronic pyelonephritis in remission (CPN).

2) Main group II – 40 recipients with chronic rejection (CRV).

3) Comparison group – 70 recipients with a kidney transplant without complications (KTR)

4) The control group consisted of 45 healthy individuals matched by age and sex.

Results of the study. The following differences in the ratio of lymphocytes between different groups of patients were found:

1. CD45+14-15- lymphocytes: in the uncomplicated kidney transplantation (UNCT) group, this indicator was 18.7%, while in the CKD and HRV groups, the level of lymphocytes is significantly lower - 6.4% and 13.7%, respectively.

2. The status of monocytes CD45+14+15- in the group with TNBU the level is 6.7%, which is the norm. In the group with CRF the level of monocytes remained at 6.3% (range 4.8 – 7.975%), which does not indicate significant changes. At the same time, in the group with HRV the level of monocytes increased to 8.6%

(range 5.725 – 11.85%), which may be an indicator of active chronic inflammation associated with transplant rejection.
3. CD3+19- T-lymphocytes in the TNBU group the level of T-lymphocytes is 71.4%, which is a sign of a stable immune response. In the CKD group the level of T-lymphocytes is increased to 74.6%, which may indicate activation of the immune system in conditions of chronic inflammation. In the HRV group this indicator is even higher - 76.5%, which indicates high activity of T-lymphocytes in conditions of chronic graft rejection.
4. CD4-8+ T-cytotoxic cells: in the TNBU group the level of T-cytotoxic cells is 27%, which is a normal indicator for satisfactory graft function. In the CKD group this indicator increases to 28.4, which indicates activation of the immune response. In the HRV group, the level of T-cytotoxic cells reaches 41.8%, which is an indicator of pronounced T-cell rejection of the transplant.
5. Treg (CD4+127-25+): in the TNBU group, the Treg level is 2.6%, which indicates normal regulation of the immune response. In the CRF group, a moderate increase in Treg to 3.8% is observed, which indicates an attempt by the body to control the chronic inflammatory process. In the HRV group, the Treg level increases to 5.1%, which indicates an aggressive T-cell response in chronic transplant rejection.

Вступ. Критичне значення для підвищення виживаності ниркового алотрансплантата (НАТ) має своєчасна діагностика пошкодження НАТ [12]. Існуючі методи виявлення дисфункції ниркового алотрансплантата (НАТ) не дозволяють впевнено провести субклінічну діагностику, враховуючи латентне, поліетіологічне, кумулятивне ушкодження, що в кінцевому результаті може призвести до втрати графту [10]. Інфекційні запальні процеси викликають як гостре, так і хронічне ушкодження в графті та, маскуючи, відтерміновують своєчасну діагностику хронічного відторгнення [1, 3, 4, 14].

Основою діагностики стану ниркового трансплантата (НТ), як у ранньому, так і віддаленому посттрнсплантаційному періодах, залишається морфологічне дослідження, а саме трепан- біопсія, однак даний метод має свої недоліки, у 3-5% випадків наявне виникнення значимих ускладнень [2, 11, 13]. Біопсія, як правило, показує фактичну картину відторгнення, наявність зворотного або не зворотного клітинного та судинного пошкодження [14, 16]. У літературі більшість авторів описують досягнення досліджень та оцінку активності відторгнення за динамікою вмісту Т-клітинної ланки, та в меншій мірі відомо про В-лімфоцити, які потребують більш досконалого вивчення пускових механізмів [5, 6, 15]. Механізм імунної відповіді переважно клітинний, гуморальний імунітет більш специфічний щодо антигенів донора [8, 16]. Стан фенотипу лімфоцитів дає можливість передбачити розвиток пошкодження трансплантата на ранньому етапі, що дає можливість заздалегідь вжити заходів, спрямованих на своєчасну корекцію комбінованої терапії, тому особливого значення набуває необхідність вдосконалення саме неінвазивної діагностики, патології ниркового трансплантата є доцільним і актуальним [5, 7, 9, 15].

Мета дослідження – удосконалити ефективність неінвазивної діагностики та сформувати прогностичні моделі перебігу післятрансплантаційного періоду шляхом аналізу імунофенотипу лімфоцитів периферичної крові при хронічному пієлонефриті та хронічному відторгненні у реципієнтів ниркового трансплантата.

Матеріал і методи. Досліджено рівні субпопуляцій лімфоцитів, які визначали за допомогою FACS (флуоресцентної проточної цитометрії) у 166 реципієнтів, яким виконано трансплантацію нирки (ТН), від донора з діагностованою смертю мозку (ДСМ) через 1-5 років, яких розподілено згідно з клініко-лабораторною та морфологічною верифікацією діагнозу на ІІІ групи:

1) Основна группа І - 56 реципієнтів з хронічним пієлонефритом у стадії ремісії (ХПН).

2) Основна группа ІІ- 40 реципієнтів з хронічною реакцією відторгнення (ХРВ).

3) Група порівняння - 70 реципієнтів із задовільною функцією трансплантованої нирки без ускладнень (ТНБУ).

4) Групу контролю склали 45 здорових осіб, рівноадекватних за віком та статтю.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженні проведено аналіз субпопуляцій імунокомпетентних клітин у реципієнтів трьох клінічних груп: ТНБУ (n=70), ХПН (n=56) і ХРВ (n=40). Через відсутність нормального розподілу, дані представлено як медіани (Me) та міжквартильні інтервали (Q1–Q3). Для статистичного аналізу застосовано тест Крускала–Уолліса, а при виявлені значущих відмінностей — критерій Данна для порівнянь.

Згідно з даними таблиці 1 результати та їх співвідношення вказують, що у реципієнтів:

1. Стан моноцитів CD45+14+15 – у групі з ТНБУ рівень становить 6.7% (діапазон 4.95 – 8.6%), що є нормою. У групі з ХПН рівень моноцитів залишався на рівні 6.3% (діапазон 4.8 – 7.975%), що не свідчить про значні зміни. Водночас у групі з ХРВ рівень моноцитів підвищений до 8.6% (діапазон 5.725 – 11.85%), що

може бути індикатором активного хронічного запалення, пов'язаного з відторгненням трансплантата.

2. Стан Т-лімфоцитів CD3+19 – у групі з ТНБУ рівень Т-лімфоцитів становить 71.4% (діапазон 60.975 – 84.4%), що є ознакою стабільної імунної відповіді. У групі з ХПН рівень Т-лімфоцитів підвищений до 74.6% (діапазон 51.175 – 79.225%), що може вказувати на активацію імунної системи в умовах хронічного запалення. У групі з ХРВ даний показник ще вищий — 76.5% (діапазон 68.1 – 86.975%), що свідчить про високу активність Т-лімфоцитів в умовах хронічного відторгнення трансплантата.

3. Стан Т-цитотоксичні клітини CD4-8+ - у групі з ТНБУ рівеньТ-цитотоксичних клітин становить 27% (діапазон 22.65 – 37.0%), що є нормальним показником для задовільної функції трансплантата. У групі з ХПН даний показник збільшується до 28.4% (діапазон 20.1 – 35.6%), що свідчить про активізацію імунної відповіді. У групі з ХРВ рівень Т-цитотоксичних клітин досягає 41.8% (діапазон 34.075 – 49.1%), що є індикатором вираженого Т-клітинного відторгнення трансплантата.

4. Treg (CD4+127-25+) - у групі з ТНБУ рівень Treg становить 2.6% (діапазон 0.7 – 5.15%), що вказує на нормальну регуляцію імунної відповіді. У групі з ХПН спостерігається помірне підвищення Treg до 3.8% (діапазон 1.125 – 5.8%), що вказує на спробу організму контролювати хронічний запальний процес . У групі з ХРВ рівень Treg збільшується до 5.1% (діапазон 1.0 – 6.475%), що вказує на агресивну Т-клітинну відповідь при хронічному відторгненні трансплантата.

5. В-лімфоцити CD38+19+ - у групі ТНБУ рівень В-лімфоцитів становить 0.55% (діапазон 0.05 – 1.9%), що є нормою. У групі з ХПН спостерігається незначне підвищення В-лімфоцитів до 1.05% (діапазон 0.3 – 4.35%), що вказує на певну активацію гуморальної відповіді. У групі з ХРВ рівень В-лімфоцитів збільшується до 1.7% (діапазон 0.1 – 4.8%), що свідчить про дисбаланс між Т-клітинним та гуморальним компонентами імунної відповіді.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика груп імунофенотипу лімфоцитів

Показник, %	ТНБУ (n=69)	ХПН (n=59)	ХРВ (n=41)	P
Лімфоцити, CD45+14-15-	18.7 (7.575 – 28.825)[2]	6.4 (2.45 – 21.575)[1]	13.7 (5.7 – 20.95)	0.001
Моноцити, CD45+14+15-	6.7 (4.95 – 8.6)	6.3 (4.8 – 7.975)[3]	8.6 (5.725 – 11.85)[2]	0.029
Т-лімфоцити, CD3+19-	71.4 (60.975 – 84.4)	74.6 (51.175 – 79.225)3	76.5 (68.1 – 86.975)2	0.020
В-лімфоцити, CD3-19+	8.85 (0.25 – 21.9)	14 (4.55 – 38.0)	9.8 (0.35 – 19.35)	0.032
Т-цитотоксичні, CD 4-8+	27 (22.65 – 37.0)3	28.4 (20.1 – 35.6)3	41.8 (34.075 – 49.1)1,2	<0.001
Ireg.	1.445 (0.885 – 2.22)3	1.345 (0.79 – 1.88)	0.89 (0.558 – 1.47)1	0.004
Т-активовані, CD3+DR+	2.4 (1.4 – 5.275)3	3.5 (1.8 – 5.6)	4.4 (2.8 – 6.4)1	0.008
Т-кілери, CD3+16+56+	3.6 (2.125 – 7.875)	4.3 (2.4 – 6.7)	6.9 (4.2 – 9.2)	0.022
B-lymактивов., CD 38+19+	0.55 (0.05 – 1.9)	1.05 (0.3 – 4.35)	0.4 (0.075 – 1.1)	0.025
T-activated early prolipheration, CD56+69+45+	1.3 (0.8 – 2.7)3	2.5 (1.05 – 5.05)	3.6 (1.75 – 5.45)1	0.013
B-Lymphocytesmemory, CD19+27+45+	2.6 (0.675 – 5.55)	3.8 (1.725 – 6.075)3	1.7 (0.1 – 4.8)2	0.041
CD45RA+8+ Т-цитотоксичні наївні	14 (11.675 – 19.975)3	16.5 (10.525 – 22.75)3	20.9 (17.825 – 31.825)1,2	0.003
Treg.CD4+127-25+	2.6 (0.7 – 5.15)	3.8 (1.125 – 5.8)	5.1 (1.0 – 6.475)	0.097
Breg.CD38+27+19+24+45+	2 (0.0 – 4.025)	2.65 (1.1 – 4.9)	1.5 (0.1 – 4.0)	0.174

Примітки: для порівняння використано критерій Крускала-Уолліса, попарні порівняння проводилися за критерієм Данна:

[1] – відмінність від групи ТНБУ статистично значуща, $p<0.05$;

[2] – відмінність від групи ХПН статистично значуща, $p<0.05$;

[3] – відмінність від групи ХРВ статистично значуща, $p<0.05$.

Аналіз ризиків двох груп

Прогнозуємо ризик того, що пацієнт попаде у групу ХПН або ХРВ. Застосовуємо метод побудови моделей логістичної регресії. Результуюча ознака Y:

Y=0 (добре), якщо пацієнт у групі ТНБУ (n=70 пацієнтів),

Y=1 (випадок, погано), якщо пацієнт у групі ХПН або ХРВ (n= 96пацієнтів).

Спочатку однофакторний аналіз.

Для відбору значущих показників використано метод покрокового включення/виключення ознак. Виділено три ознаки: Лімфоцити CD45+14-15-, Т-цитотоксичні CD 4-8+ та Т подвійно поз. CD 4-8+.

Модель, побудована на трьох факторних ознаках, адекватна (хі-квадрат =31.9 при трьох ступенях свободи, $p<0.001$).

Площа під кривою AUC = 0.74 (95% BI 0.66 – 0.80), що свідчить про добру узгодженість моделі.

Результати логістичного аналізу

Для визначення факторів, що асоціюються з

Таблиця 2

Аналіз факторів ризику

Фактор ризику	Коефіцієнт моделі, b ± m	Рівень коефіцієнта від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Лімфоцити CD45+14-15-	0.043 ± 0.013	0.001	1.04 (1.02 – 1.07)
Т подвійно поз. CD 4-8 +	0.45 ± 0.17	0.008	1.57 (1.12 – 2.20)
Ireg.	0.45 ± .18	0.014	1.58 (1.10 – 2.26)
APC,CD3-DR+	0.042 ± 0.021	0.042	0.95 (0.92 – 0.99)
Активовані лімфоцити CD 38 45	-0.041 ± 0.021	0.048	0.96 (0.92 – 0.99)
CD45RA 4 Т-хелпери наївні	0.076 ± 0.033	0.021	1.08 (1.01 – 1.15)
CD45RA 8 Т-цитотоксичні наївні	-0.062 ± 0.034	0.065	–

Таблиця 3

Трифакторна модель логістичної регресії

Фактор ризику	Коефіцієнт моделі, b ± m	Рівень коефіцієнта від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Constant	-0.58 ± 0.48	0.225	
Лімфоцити CD45+14-15-	0.044 ± 0.014	0.002	1.05 (1.02 – 1.08)
Т-цитотоксичні CD 4-8+	-0.035 ± 0.014	0.011	0.97 (0.94 – 0.99)
Т-подвійно поз. CD 4+8+	0.51 ± 0.19	0.006	1.67 (1.16 – 2.41)

Таблиця 4

Прогностичні характеристики моделі порогу (за Youden Index)

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>0.336	79.1	67.4 - 88.1	62.24	51.9 - 71.8	58.9	51.9 - 65.5	81.3	72.7 - 87.7

підвищеним ризиком переходу пацієнтів з трансплантованою ниркою без ускладнень до груп з хронічним пієлонефритом (ХПН або ХРВ), проведено аналіз логістичної регресії. У дослідження включено 166 пацієнтів: група ТНБУ (n = 70, кодована як Y = 0) та об'єднана патологічна група ХПН + ХРВ (n = 96, Y = 1). Однофакторний аналіз показав, що підвищений рівень: CD45+14−15− лімфоцитів (OR = 1.04, 95% CI: 1.02–1.07, p = 0.001), Т-подвійнопозитивних клітин (CD4+CD8+) (OR = 1.57, 95% CI: 1.12–2.20, p = 0.008), Ireg (OR = 1.58, 95% CI: 1.10–2.26, p = 0.014), асоціювався із збільшенням імовірності кризу відторгнення, і навпаки, вищий рівень активованих лімфоцитів CD38+CD45+ та APC CD3−DR+ був пов'язаний зі зниженим ризиком (p < 0.05). На основі покрокового алгоритму включення/виключення ознак створено трифакторну модель, яка включала: Лімфоцити CD45+14−15− (OR = 1.05, p = 0.002), Т-цитотоксичні CD4−8+ (OR = 0.97, p = 0.011), Т-подвійнопозитивні CD4+8+ (OR = 1.67, p = 0.006).

Модель виявилася статистично значущою (χ^2 = 31.9, df = 3, p < 0.001), з доброю дискримінантною здатністю (AUC = 0.74, 95% CI: 0.66–0.80). При виборі оптимального порогу > 0.336 (за індексом Юдена). Проведений логістичний аналіз дозволив виявити ключові імунофенотипи маркерів, пов'язані з ризиком розвитку хронічної нефропатії у пацієнтів після трансплантації нирки від донора з ДСМ. Найбільш значущим незалежним фактором ризику виявився підвищений рівень лімфоцитів CD45+14−15−, що, ймовірно, свідчить про активацію антиген-незалежних механізмів запалення. Важливим також є внесок подвійнопозитивних Т-клітин CD4+CD8+, які традиційно розглядаються як потенційно аутоагресивна субпопуляція з потенціалом участі у хронічному імунному пошкодженні трансплантата, наявність яких суттєво підвищує ризик несприятливого перебігу. Побудована модель з AUC = 0.74 демонструє прийнятну точність, особливо в контексті стратифікації пацієнтів для подальшого клінічного моніторингу або корекції тактики лікування. Таким чином, наявні імунофенотипічні зміни можуть бути використані для аналізу імунної відповіді, як метод субклінічної діагностики хронічної реакції відторгнення, які маскуються при інфекційних процесах. У зв'язку з цим особливого значення набуває удосконалення діагностичних алгоритмів на основі комплексного аналізу лімфоцитарного фенотипу

периферичної крові також у розвитку гуморального відторгнення. Це дозволяє не лише підвищити специфічність діагностики, а й сформувати прогностичні моделі перебігу після трансплантаційного періоду.

Висновки. Аналіз співвідношення фенотипу лімфоцитів периферичної крові у пацієнтів з нирковим трансплантатом показав важливі імунологічні відмінності між групами, що можуть слугувати індикаторами стану трансплантата та імунної відповіді:

1. У групі реципієнтів з трансплантованою ниркою без ускладнень наявний стабільний імунний профіль з нормальною активністю Т-лімфоцитів і Treg, що свідчить про збалансовану імунну відповідь без ознак пошкодження та відторгнення трансплантата.

2. У групі реципієнтів з хронічним пієлонефритом спостерігається підвищення активності Т-лімфоцитів і Т-цитотоксичних клітин, що вказує на хронічне запалення та активацію імунної системи зниженням рівня В-лімфоцитів та нормальною або помірно зниженою регуляцією через Treg, що може бути пов'язано зі слабкою гуморальною відповіддю.

3. У групі реципієнтів з хронічним відторгненням спостерігається виражене підвищення Т-цитотоксичних клітин та Treg, що вказує на агресивну Т-клітинну відповідь та спроби запобігти відторгненню. Порушення балансу між Т-клітинним відторгненням та регуляцією є важливим маркером для діагностики хронічного відторгнення.

Побудована логістична модель дозволяє прогнозувати ризик патології трансплантата з прийнятною точністю (AUC=0.74), що обґрунтовує доцільність застосування імунофенотипування, як неінвазивного діагностичного інструмента.

Список літератури

1. Зограб'ян РО. Хронічне відторгнення ниркового алотрансплантата: діагностика, профілактика, лікування. Здоров'я України. Урологія. Нефрологія. Андрологія. 2020;4:14-5.
2. Зограб'ян РО, Вороняк ОС. Нові підходи до трансплантації нирки в Україні. Нирки. 2024;13(1):55-9. DOI: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.441.
3. Diebold M, Mayer KA, Hidalgo L, Kozakowski N, Budde K, Böhmig GA. Chronic Rejection After Kidney Transplantation. Transplantation. 2025;109(4):610-21. DOI: 10.1097/tp.0000000000005187.
4. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357(25):2601-14. DOI: 10.1056/nejmra064928.
5. Minato ACDS, Hannun PGC, Barbosa AMP, da Rocha NC, Machado-Rugolo J, Cardoso MMA, et al. Machine Learning Model to Predict Graft Rejection After Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2023;55(9):2058-62. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.07.021.
6. Pittappilly M, Sharshir M, Paramesh A. Chronic Allograft Nephropathy-A Narrative Review of Its Pathogenesis, Diagnosis, and Evolving Management Strategies. Biomedicines. 2025;13(4):929. DOI: 10.3390/biomedicines13040929.
7. Matarneh A, Patel M, Parikh K, Karasinski A, Kaur G, Shah V, et al. Regulatory T Cell in Kidney Transplant: The Future of Cell Therapy? Antibodies (Basel). 2025;14(2):49. DOI: 10.3390/antib14020049.
8. O'Shea DT, Humar A. Life-threatening infection in transplant recipients. Crit Care Clin. 2013;29(4):953-73. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.06.012.
9. Johnson AC, Silva JAF, Kim SC, Larsen CP. Progress in kidney transplantation: The role for systems immunology. Front Med (Lausanne). 2022;9:1070385. DOI: 10.3389/fmed.2022.1070385.
10. Liu Y, Hu J, Liu D, Zhou S, Liao J, Liao G, et al. Single-cell analysis reveals immune landscape in kidneys of patients with chronic transplant rejection. Theranostics. 2020;10(18):8851-62. DOI: 10.7150/thno.48201.
11. Papp G, Boros P, Nakken B, Szodoray P, Zeher M. Regulatory immune cells and functions in autoimmunity and transplantation immunology. Autoimmun Rev. 2017;16(4):435-44. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.03.011.
12. Terinte-Balcan G, Lebraud E, Zuber J, Anglicheau D, Ismail G, Rabant M. Deciphering the Complexity of the Immune Cell Landscape in Kidney Allograft Rejection. Transpl Int. 2024;37:13835. DOI: 10.3389/ti.2024.13835.
13. Han HS, Lubetzky ML. Immune monitoring of allograft status in kidney transplant recipients. Front Nephrol. 2023;3:1293907. DOI: 10.3389/fneph.2023.1293907.
14. Jin PH, Sarwal RD, Sarwal MM. Urinary biomarkers for kidney allograft injury. Transplantation. 2022;106(7):1330-8. DOI: 10.1097/tp.0000000000004017.
15. Shabir S, Girdlestone J, Briggs D, Kaul B, Smith H, Daga S, et al. Transitional B lymphocytes are associated with protection from kidney allograft rejection: a prospective study. Am J Transplant. 2015;15(5):1384-91. DOI: 10.1111/ajt.13122.
16. Ibrahim EH, Aly MG, Opelz G, Morath C, Zeier M, Süsal C, et al. Higher CD19+CD25+ Bregs are independently associated with better graft function in renal transplant recipients. BMC Nephrol. 2021;22(1):180. DOI: 10.1186/s12882-021-02374-2.
17. Mehta R, Bhusal S, Randhawa P, Sood P, Cherukuri A, Wu C, et al. Short-term adverse effects of early subclinical allograft inflammation in kidney transplant recipients with a rapid steroid withdrawal protocol. Am J Transplant. 2018;18(7):1710-7. DOI: 10.1111/ajt.14627.

References

1. Zohrab'ian RO. Khronichne vidtorhnennia nyrkovoho alotransplantata: diahnostyka, profilaktyka, likuvannia [Chronic rejection of renal allograft: diagnostics, prevention, treatment]. Zdorov'ia Ukrainy. Urolohiia. Nefrolohiia. Androlohiia. 2020;4:14-5. (in Ukrainian).
2. Zohrab'ian RO, Voroniak OS. Novi pidkhody do transplantatsii nyrky v Ukraini [New approaches to kidney transplantation in Ukraine]. Nyrky. 2024;13(1):55-9. DOI: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.441. (in Ukrainian).
3. Diebold M, Mayer KA, Hidalgo L, Kozakowski N, Budde K, Böhmig GA. Chronic Rejection After Kidney Transplantation. Transplantation. 2025;109(4):610-21. DOI: 10.1097/tp.0000000000005187.
4. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357(25):2601-14. DOI: 10.1056/nejmra064928.

5. Minato ACDS, Hannun PGC, Barbosa AMP, da Rocha NC, Machado-Rugolo J, Cardoso MMA, et al. Machine Learning Model to Predict Graft Rejection After Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2023;55(9):2058-62. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.07.021.
6. Pittappilly M, Sharshir M, Paramesh A. Chronic Allograft Nephropathy-A Narrative Review of Its Pathogenesis, Diagnosis, and Evolving Management Strategies. Biomedicines. 2025;13(4):929. DOI: 10.3390/biomedicines13040929.
7. Matarneh A, Patel M, Parikh K, Karasinski A, Kaur G, Shah V, et al. Regulatory T Cell in Kidney Transplant: The Future of Cell Therapy? Antibodies (Basel). 2025;14(2):49. DOI: 10.3390/antib14020049.
8. O'Shea DT, Humar A. Life-threatening infection in transplant recipients. Crit Care Clin. 2013;29(4):953-73. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.06.012.
9. Johnson AC, Silva JAF, Kim SC, Larsen CP. Progress in kidney transplantation: The role for systems immunology. Front Med (Lausanne). 2022;9:1070385. DOI: 10.3389/fmed.2022.1070385.
10. Liu Y, Hu J, Liu D, Zhou S, Liao J, Liao G, et al. Single-cell analysis reveals immune landscape in kidneys of patients with chronic transplant rejection. Theranostics. 2020;10(18):8851-62. DOI: 10.7150/thno.48201.
11. Papp G, Boros P, Nakken B, Szodoray P, Zeher M. Regulatory immune cells and functions in autoimmunity and transplantation immunology. Autoimmun Rev. 2017;16(4):435-44. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.03.011.
12. Terinte-Balcan G, Lebraud E, Zuber J, Anglicheau D, Ismail G, Rabant M. Deciphering the Complexity of the Immune Cell Landscape in Kidney Allograft Rejection. Transpl Int. 2024;37:13835. DOI: 10.3389/ti.2024.13835.
13. Han HS, Lubetzky ML. Immune monitoring of allograft status in kidney transplant recipients. Front Nephrol. 2023;3:1293907. DOI: 10.3389/fneph.2023.1293907.
14. Jin PH, Sarwal RD, Sarwal MM. Urinary biomarkers for kidney allograft injury. Transplantation. 2022;106(7):1330-8. DOI: 10.1097/tp.0000000000004017.
15. Shabir S, Girdlestone J, Briggs D, Kaul B, Smith H, Daga S, et al. Transitional B lymphocytes are associated with protection from kidney allograft rejection: a prospective study. Am J Transplant. 2015;15(5):1384-91. DOI: 10.1111/ajt.13122.
16. Ibrahim EH, Aly MG, Opelz G, Morath C, Zeier M, Süsal C, et al. Higher CD19+CD25+ Bregs are independently associated with better graft function in renal transplant recipients. BMC Nephrol. 2021;22(1):180. DOI: 10.1186/s12882-021-02374-2.
17. Mehta R, Bhusal S, Randhawa P, Sood P, Cherukuri A, Wu C, et al. Short-term adverse effects of early subclinical allograft inflammation in kidney transplant recipients with a rapid steroid withdrawal protocol. Am J Transplant. 2018;18(7):1710-7. DOI: 10.1111/ajt.14627.

Відомості про авторів
Торак В.М. – лікар-хірург, трансплантолог відділення трансплантації нирки ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології О.О. Шалімова» НАМН України.
Горбан Б.В. – д-р філософії, лікар-нефролог нефрологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна.

Information about the autor
Torak V.M. – doctor-surgeon, transplantologist of the kidney transplantation department of the National Scientific Center of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Horban B.V. - doctor of Philosophy, nephrologist of the nephrology department of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital, Chernivtsi. Ukraine.

Дата першого надходження рукопису до видання: 18.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 29.08.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Торак В.М., Горбан Б.В., 2025

УДК 616.12-008.318+616.127-002:616.89-008.6 Original research

АНАЛІЗ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ МІОКАРДИТОМ ІЗ ПРОЯВАМИ ТРИВОГИ І ДЕПРЕСІЇ

Кириченко Р.М.

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м Київ, Україна

Ключові слова: *гострий міокардит, варіабельність серцевого ритму, тривога, депресія, порушення серцевого ритму.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 37-43.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.6*

E-mail: *kirichenko87se@gmail.com*

CC BY

Резюме. Мета роботи *– дослідити вплив тривоги та депресії, спричинених воєнними діями, на параметри варіабельності серцевого ритму та особливості порушень ритму серця у пацієнтів з міокардитом.*

Матеріал і методи. *У дослідження залучено 60 пацієнтів з гострим міокардитом, яких відповідно до результатів опитування, за шкалою HADS, розподілили на три групи. До 1-ї групи увійшли 20 пацієнтів з переважанням тривоги (HADS-A ≥8; HADS-D <8); до 2-ї групи - 20 пацієнтів із превалюванням депресії (HADS-A <8; HADS-D ≥8); до 3-ї групи - 18 хворих із поєднанням вираженої тривоги та депресії (HADS-A ≥8; HADS-D ≥8). Контрольну групу склали 20 пацієнтів з міокардитом без значимих проявів тривоги і депресії (HADS-A <8; HADS-D <8). Всім пацієнтам проводили ДМ ЕКГ з визначенням кількості шлуночкових та надшлуночкових екстрасистол, епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії та показників ВСР: SDNN, RMSSD, відношення LF/HF.*

Результати. *У пацієнтів 1-ї групи величини SDNN, RMSSD, потужність спектра HF та відношення LF/HF були достовірно нижчими (на 11,2 %, 9,8 %, 11,8 % та 9,4 % відповідно (p <0,05)) порівняно з групою контролю. У хворих 2-ї групи виявлено зниження SDNN, у середньому, на 11,9 %, RMSSD - на 15,4 %, HF - на 10,1 % та відношення LF/HF - 12,2 % (p<0,05) відповідно, порівняно з такими у пацієнтів контрольної групи. При порівнянні параметрів ВСР у 1-й та 2-й групах між собою не відзначено достовірної різниці в показниках, крім величини RMSSD, яка була на 10,3 % (p<0,05) нижчою у 2-й групі. У пацієнтів 3-ї групи величини SDNN, RMSSD, HF та відношення LF/HF були достовірно нижчими як у порівнянні з такими у групі контролю, так і в пацієнтів перших двох груп. У пацієнтів 1-ї групи переважали надшлуночкові порушення серцевого ритму, а кількість шлуночкових екстрасистол була зіставною з такою в контрольній групі. Пацієнти 2-ї групи характеризувались достовірно більшою кількістю шлуночкових екстрасистол порівняно з такими у 1-й та контрольній групах. У 3-й групі кількість шлуночкових порушень серцевого ритму, зокрема епізодів НШТ, була найбільшою. Окрім того, у даних пацієнтів частіше реєструвалась АВ блокада та блокади ніжок пучка Гіса: на 51,6 % та 55,1 % відповідно.*

Висновки. *У пацієнтів з проявами тривоги частіше реєструвались надшлуночкові порушення ритму на тлі превалювання симпатичної ланки регуляції вегетативної нервової системи. У хворих із проявами депресії виявлено достовірно більшу кількість шлуночкової екстрасистолії епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії на тлі достовірного зниження частотних і спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму. Поєднання тривоги та депресії супроводжувалося найбільш вираженими порушеннями вегетативної регуляції серцевого ритму та достовірно більшою кількістю шлуночкових аритмій як у порівнянні з контрольною групою, так і з групами пацієнтів з ізольованими проявами тривоги або депресії.*

ANALYSIS OF CARDIAC RHYTHM DISORDERS AND VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDITIS AND ANXIETY-DEPRESSIVE SYMPTOMS

Оригінальні дослідження

Kyrychenko R.M.

Key words: *Acute myocarditis, heart rate variability, anxiety, depression, cardiac arrhythmias.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 37-43.

Resume. Objective of the study *– to investigate the impact of anxiety and depression caused by military actions on heart rate variability parameters and the characteristics of heart rhythm disturbances in patients with myocarditis.*

Material and methods. *The study involved 60 patients with acute myocarditis who were divided into three groups based on the results of the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) questionnaire. Group 1 included 20 patients with predominant anxiety (HADS-A ≥8; HADS-D <8). Group 2 consisted of 20 patients with predominant depression (HADS-A <8; HADS-D ≥8). Group 3 comprised 18 patients exhibiting both pronounced anxiety and depression (HADS-A ≥8; HADS-D ≥8). The control group included 20 patients with myocarditis without significant signs of anxiety or depression (HADS-A <8; HADS-D <8). All patients underwent Holter ECG monitoring to assess the number of ventricular and supraventricular extrasystoles, episodes of non-sustained ventricular tachycardia, and heart rate variability (HRV) parameters: SDNN, RMSSD, and the LF/HF ratio.*

Results. *In patients of group 1, the values of SDNN, RMSSD, HF power, and the LF/HF ratio were significantly lower (by 11.2%, 9.8%, 11.8%, and 9.4%, respectively; $p < 0.05$) compared to the control group. In patients of group 2, a reduction in SDNN by an average of 11.9%, RMSSD by 15.4%, HF by 10.1%, and LF/HF by 12.2% ($p < 0.05$) was observed compared to the control group. When comparing HRV parameters between groups 1 and 2, no significant differences were found except for RMSSD, which was 10.3% lower in group 2 ($p < 0.05$). In group 3, SDNN, RMSSD, HF, and the LF/HF ratio were significantly lower both compared to the control group and to patients in groups 1 and 2. In group 1, supraventricular arrhythmias predominated, while the number of ventricular extrasystoles was comparable to that of the control group. Patients in group 2 demonstrated a significantly higher number of ventricular extrasystoles compared to groups 1 and the control group. In group 3, the frequency of ventricular rhythm disturbances, particularly episodes of non-sustained ventricular tachycardia, was the highest. Additionally, patients in this group more frequently presented with AV block and bundle branch blocks — in 51.6% and 55.1% of cases, respectively.*

Conclusions. *In patients with symptoms of anxiety, supraventricular arrhythmias were more frequently recorded against the background of predominant sympathetic regulation of the autonomic nervous system. In those with depressive symptoms, a significantly higher number of ventricular extrasystoles and episodes of non-sustained ventricular tachycardia were observed, along with a marked decrease in time and spectral parameters of heart rate variability. The combination of anxiety and depression was associated with the most pronounced disturbances in autonomic regulation and significantly more frequent ventricular arrhythmias, both in comparison with the control group and with patients exhibiting isolated symptoms of anxiety or depression.*

Вступ. Останніми роками проблема міокардиту в Україні набуває все більшої актуальності, що, очевидно, пов′язано як із наслідками епідемії коронавірусної хвороби, так і з відсутністю адекватних заходів профілактики та впливом стресових факторів в умовах воєнного стану [1, 3]. В умовах триваючого військового конфлікту підвищується навантаження не лише на фізичний, а й на психоемоційний стан

пацієнтів, що ускладнює перебіг захворювання і погіршує прогноз. У нинішній час спостерігається значне збільшення кількості осіб, які потребують психологічної реабілітації в результаті постійного контакту зі стресовими чинниками [4, 5, 6]. Основними чинниками несприятливого прогнозу, що зумовлюють тяжкість клінічного перебігу міокардиту, окрім дилатації та порушення скоротливої здатності лівого шлуночка (ЛШ), є розвиток життєзагрозливих порушень серцевого ритму, які нерідко мають вирішальне значення для оцінки клінічного стану пацієнта і перспектив повернення до трудової діяльності [12]. Особливо актуальним є вивчення впливу хронічного стресу в пацієнтів з міокардититом, стосовно порушення структурно-функціонального стану серця, активності і розповсюдженості запального процесу, розвитку аритмій та прогнозування клінічного перебігу захворювання. Таким чином, особливої уваги заслуговує необхідність комплексного дослідження впливу тривоги та депресії на параметри варіабельності серцевого ритму та характер порушень серцевого ритму в пацієнтів з міокардитом в умовах триваючого військового конфлікту.

Мета роботи – дослідити вплив тривоги та депресії на параметри варіабельності серцевого ритму та особливості порушень ритму серця у пацієнтів з гострим міокардитом.

Матеріал і методи. У дослідження включено 48 пацієнтів (32 чоловіки і 16 жінок віком, у середньому, (37,4±4,8) років з гострим міокардитом (ГМ). Діагностику та лікування міокардиту проводили на основі рекомендацій з діагностики і лікування міокардиту Асоціації кардіологів України [2]. Всі пацієнти отримували медикаментозну терапію міокардиту, яка включала інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) або комбінацію сакубітрил-вальсартан та β-блокатори – у зіставних дозах, антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів, інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу [1, 2, 10].

Вираженість проявів тривоги та депресії оцінювали за шкалою HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) із підрахунком кількості балів, де 0-7 балів відповідало відсутності тривоги/депресії; 8-10 балів - субклінічній тривозі/депресії; 11 балів і вище - клінічно вираженій тривозі/депресії [15]. За результатами анкетування, за шкалою HADS, пацієнтів розподілили на три групи: до першої групи включено 20 пацієнтів, в яких превалювали прояви тривоги (HADS-A ≥8 та HADS-D <8); до другої групи увійшли 20 пацієнтів, у яких, в основному, переважали прояви депресії (HADS-A <8 та HADS-D ≥8). До третьої групи увійшли 18 пацієнтів з поєднанням вираженої тривоги та депресії (HADS-A ≥8 та HADS-D ≥8). Контрольну групу склали 20 пацієнтів з міокардитом, середнім віком (38,2 ± 2,8) років, без значимих проявів тривоги та депресії (HADS-A <8 та HADS-D <8).

Холтерівське моніторування ЕКГ проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A. Оцінювали: загальну кількість суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол за добу та їх розподіл протягом доби, наявність пароксизмів надшлуночкової (НШТ) та шлуночкової тахікардії (ШТ), порушення провідності серця. Для оцінки ВСР використовували частотні та спектральні показники: 1) частотні характеристики ВРС: SDNN (мс) - стандартне відхилення всіх RR-інтервалів; RMSSD (мс) - квадратний корінь із середньої суми квадратів різниць між сусідніми RR-інтервалами; 2) спектральні характеристики ВСР: LF (мс2) – низькочастотну частину спектра в частотному діапазоні від 0,04 до 0,15 Гц, HF (мс2) - високочастотна складова в частотному діапазоні 0,15-0,5 Гц та симпатовагусний баланс - відношення LF/HF.

Для статистичної обробки даних створена комп'ютерна база за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) та статистичного пакета Statistica for Windows v.6.0 (StatSoft, USA). Розраховували середнє значення (M), стандартну похибку середнього (m), критерій достовірності (t) та рівень значущості (p). Для перевірки гіпотез про відмінності між групами використовували параметричний t-тест Стьюдента, за умови нормального розподілу даних та гомогенності дисперсій. У випадках, коли зазначені умови не виконувалися, застосовували непараметричний критерій Манна–Уітні. Відмінності вважали статистично значущими при значенні p <0,05. Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали методом параметричного кореляційного аналізу (коефіцієнт Пірсона).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами аналізу результатів добового моніторування ЕКГ, у пацієнтів досліджуваних груп виявлені істотні відмінності частотних та спектральних параметрів порівняно з групою контролю, які свідчили про превалювання симпатичної складової вегетативної нервової системи. У пацієнтів 1-ї групи величини SDNN, RMSSD, потужність спектра HF та відношення LF/HF були достовірно нижчими (на 11,2 %; 9,8 %; 11,8 % та 9,4 % відповідно (p<0,05)) порівняно з групою контролю (табл. 1).

Пацієнти 2-ї групи також продемонстрували зниження основних частотних та спектральних параметрів ВСР (зниження SDNN, у середньому, на 11,9 %, RMSSD - на 15,4 %, HF - на 10,1 % та відношення LF/HF - на 12,2 % (p<0,05) відповідно). При порівнянні параметрів ВСР пацієнтів 1-ї та 2-ї груп між собою не виявлено достовірно значимої відмінності, окрім величини RMSSD, яка була на 10,3 % (p<0,05) нижчою у пацієнтів з клінічними проявами депресії, що може свідчити про більш значне пригнічення парасимпатичного компонента регуляції вегетативної нервової системи у даній когорті пацієнтів.

У пацієнтів 3-ї групи виявлені величини SDNN, RMSSD, HF та відношення LF/HF були достовірно

нижчими як у порівнянні з такими в контрольній групі (відповідно на 24,9; 28,9; 26,7 та 27,8 % (p<0,01), так і в пацієнтів перших двох груп.

При аналізі добового моніторування ЕКГ у пацієнтів 1-ї групи домінували надшлуночкові порушення серцевого ритму, а загальна кількість шлуночкових екстрасистол та епізодів НШТ була зіставною з такою в контрольній групі пацієнтів. У хворих 2-ї групи загальна кількість надшлуночкових екстрасистол була достовірно меншою ніж у пацієнтів 1-ї групи та зіставною з відповідним показником контрольної групи. Однак у цій когорті хворих переважали шлуночкові порушення ритму, кількість яких була достовірно більшою, ніж у пацієнтів 1-ї та контрольної груп (табл. 2). У пацієнтів 3-ї групи кількість шлуночкових порушень серцевого ритму, зокрема епізодів нестійкої ШТ, була найбільшою. Окрім того, у даних пацієнтів частіше реєструвалась атріовентрикулярна блокада та блокади ніжок пучка Гіса на 51,6 % та 55,1 % відповідно.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників ВСР у пацієнтів з міокардитом (M±m)

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	1-ша	2-га	3-тя	Група контролю
SDNN, мс	92,1 ±17,3*	98,9 ±6,4*	89,2±7,8**°	123,9±11,7
RMSSD, мс	26,5 ± 3,9*	21,2± 3,1*°	16,9 ± 2,8**°	37,4 ± 8,6
LF, мс^2	1450 ± 83	1430±75	1210 ± 89*	1620 ± 126,4
HF, мс^2	870 ± 122,3*	780 ± 183*	650±64**°	1230 ± 183,4
LF/HF, умов. Од.	1,25 ± 0,05*	1,20 ± 0,04*	1,12 ± 0,03*°	1,5 ± 0,06

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: (-p <0,05); ** (-p <0,01); різниця показників достовірна порівняно з такими у хворих 1-ї групи: (-p <0,05); (- p <0,01).

Таблиця 2

Результати добового моніторування ЕКГ у пацієнтів з міокардитом (M±m)

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	1-ша	2-га	3-тя	Група контролю
ЧСС, уд/хв	81,6± 5,8	78,4± 5,8	92.1± 6,2	70,2± 5,8
НШЕ, %	5,7 ± 0,6*	3,4 ± 0,5	6,8 ± 0,7*	2,9 ± 0,1
ШЕ, %	1,8 ± 0,6	2,5± 0,21*	3,47 ± 0,24**	1,55 ± 0,1
Епізоди нестійкої ШТ, %	0,51 ± 0,06*	1,15 ± 0,08	3,68 ± 0,12**	0,43 ± 0,5
АВ-блокада, %	11,5	13,3	16,6*	8
БНПГ, %	23,1	25,0	29,2*	4

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно із такими в контрольній групі: *(–p <0,05), **(–p <0,01); різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів 1-ї групи: (-p <0,05).

За результатами кореляційного аналізу, встановлено взаємозв'язок між рівнем тривоги та наявністю надшлуночкової екстрасистолії (r = 0,50; p<0,05), вираженістю депресії і наявністю частої шлуночкової екстрасистолії (r = 0,48; p<0,05) та епізодів шлуночкової тахікардії (r = 0,37; p<0,05 відповідно). Зіставлення показників ВСР із результатами анкетування, за шкалою HADS, показало обернену залежність між індексами тривоги та депресії та величинами SDNN, RMSSD відповідно (r = 0,54 та r = 0,48; p <0,05).

Згідно з результатами останніх досліджень, дисфункція ВНС у хворих на міокардит супроводжується порушенням ВРС, зокрема зниженням SDNN та RMSSD, що призводить до розвитку електричної нестабільності міокарда та збільшення ризику проаритмогенної активності і РСС [12, 16]. Згідно з результатами одного з досліджень, опублікованих у 2023 році, зниження показників SDNN та RMSSD у хворих на міокардит має суттєве прогностичне значення щодо довготривалої персистенції систолічної дисфункції ЛШ і трансформації захворювання в ДКМП [12].

За даними проведеного дослідження психічного здоров'я учасників бойових дій у регулярній армії виявлено, що 44,4 % військовослужбовців досягли граничних рівнів клінічних симптомів тривоги та депресії [8, 11]. Дослідження частоти виявлення аритмій за допомогою холтерівського моніторингу ЕКГ показало значне зростання частоти виявлення передсердної і шлуночкової екстрасистолії та короткочасних пароксизмів передсердної тахікардії, фібриляції передсердь та атріовентрикулярної блокади у пацієнтів з високим рівнем тривоги та депресії [9]. Психоемоційний стрес, що супроводжує військові дії, сприяє активації симпатичного тонусу і збільшенню концентрації катехоламінів, що веде до порушень регуляції іонних каналів у кардіоміоцитах (КМЦ) та клітинах провідної системи серця. У результаті відбуваються патологічні зміни регуляції кальцієвих, натрієвих та калієвих каналів, що призводить до порушення процесів деполяризації і реполяризації як у клітинах провідної системи серця, так і в КМЦ. Основним механізмом, який безпосередньо

призводить до розвитку шлуночкової тахікардії (ШТ) та фібриляції шлуночків (ФШ), є накопичення іонів Ca2+ у КМЦ і, як наслідок, відбувається «постдеполяризація» клітин провідної системи серця та КМЦ [13]. Результатом цих процесів є створення умов для зворотного входження електричного імпульсу, тобто виникнення, так званого, феномену «re-entry» і електричної нестабільності міокарда, що, у свою чергу, призводить до розвитку ШТ, зокрема особливо небезпечної тахікардії типу «пірует». Нині вважається, що тривалий вплив ментального стресу в 40% випадків асоціюється із наявністю епізодів ШТ та ФШ [14]. За даними B.Wentworth та співавт., довготривалий вплив стресових чинників збільшує ризик розвитку раптової серцевої смерті (РСС) на 61% [17]. Тривале підвищення рівня кортизолу призводить до зниження активності цАМФ та аденілатциклази, що супроводжується дисфункцією ендотелію, порушенням його регенерації та пригніченням захисних ефектів у відповідь на вплив прозапальних цитокінів. Крім цього, зниження активності цАМФ призводить до активації ендонуклеарного фактора каппа-В, що стимулює продукцію прозапальних цитокінів, зокрема ФНП-α, який має виражений кардіодепресивний ефект. Кортизол знижує активність синтезу NO шляхом пригнічення NO-синтетази, що поглиблює ендотеліальну дисфункцію і призводить до активації супероксидисмутази та реакцій оксидативного стресу. Кортизол також збільшує продукцію ендотеліну-1, що також призводить до активації реакцій оксидативного стресу та гіперпродукції прозапальних цитокінів - ФНП-α, інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-18 [12, 13, 14]. Отримані результати дослідження свідчать про значущий вплив тривожних і депресивних розладів на функціональний стан вегетативної нервової системи та характер порушень серцевого ритму при гострому міокардиті, що підкреслює необхідність комплексної оцінки психоемоційного стану при веденні таких пацієнтів.

Висновки

1. У пацієнтів з гострим міокардитом із проявами тривоги реєструвалася достовірно більша кількість надшлуночкових порушень ритму порівняно з контрольною групою (5,7 % проти 2,9 %). Виявлено превалювання симпатичної ланки регуляції вегетативної нервової системи, про що свідчило достовірне зменшення показників варіабельності серцевого ритму: SDNN – на 11,2 %, RMSSD – на 9,8 %, потужності спектра HF – на 11,8 %, симпатовагусного балансу LF/HF – на 9,4 % відповідно ($p<0,05$) порівняно з групою контролю.

2. У пацієнтів з проявами депресії виявлено достовірно більшу кількість шлуночкової екстрасистолії (2,5 % проти 1,55 %) і більш часті епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії (1,15 % проти 0,43 %) порівняно з групою контролю на тлі достовірного зниження частотних і спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму: SDNN – на 11,9 %, RMSSD – на 15,4 %, HF – на 10,1 %, LF/HF – на 12,2 % відповідно ($p<0,05$).

3. У пацієнтів з поєднаними проявами тривоги та депресії реєструвалися достовірно вищі показники порушень серцевого ритму порівняно з контрольною групою: шлуночкова екстрасистолія – 3,47 % проти 1,55 %, епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії – 3,68 % проти 0,43 %, атріовентрикулярної блокади – 16,6 % проти 8,0 %, блокади ніжок пучка Гіса – 29,2 % проти 4,0 % ($p<0,01$). На тлі цього спостерігалося достовірне зниження показників ВСР: SDNN – на 28 %, RMSSD – на 54,8 %, HF – на 47,2 %, LF/HF – на 25,3 % відповідно ($p<0,01$).

4. Пацієнти з поєднанням проявів тривоги та депресії мали достовірно більшу кількість шлуночкових екстрасистол (3,47 % проти 1,8 %, $p<0,01$ та 3,47 % проти 2,5 % відповідно, $p<0,05$) та епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії (3,68 % проти 0,51 % та 1,15 % відповідно, $p<0,01$), порівняно з групами пацієнтів з ізольованими проявами тривоги та депресії. Це супроводжувалось достовірно нижчими значеннями показників варіабельності серцевого ритму: RMSSD – на 36,2 % порівняно з групою тривоги ($p<0,05$) та на 20,3 % – порівняно з групою депресії ($p<0,05$); HF – нижче на 25,3 % і 16,7 % відповідно ($p<0,05$), LF/HF – нижче на 10,4 % і 6,7 % відповідно ($p<0,05$).

5. За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірні прямі зв’язки між рівнем тривоги та кількістю надшлуночкових екстрасистол ($r = 0,50$; $p<0,05$), рівнем депресії – з частотою шлуночкової екстрасистолії ($r = 0,48$; $p<0,05$) та епізодами нестійкої шлуночкової тахікардії ($r = 0,37$; $p<0,05$). Також виявлено обернений зв'язок між рівнем тривоги та депресії і показником SDNN ($r = -0,54$ та $r = -0,48$ відповідно; $p<0,05$), що вказує на зниження загальної активності автономної регуляції.

Результати дослідження свідчать про значущий вплив тривожних і депресивних розладів на функціональний стан вегетативної нервової системи та характер порушень серцевого ритму при гострому міокардиті, що підкреслює необхідність комплексної оцінки психоемоційного стану при веденні таких пацієнтів. Подальші більш масштабні дослідження доцільно зосередити на оцінці механізмів взаємодії психоемоційного стану з вегетативною регуляцією серця, а також на розробці мультидисциплінарних підходів до профілактики і лікування аритмій у пацієнтів із психоемоційними розладами на тлі запальних захворювань міокарда.

Список літератури

1. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, Сичов ОС, редактори. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування. 7-ме видання. Київ: Четверта хвиля; 2024. 384 с.

2. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Козлюк АС, Кириченко РМ. Діагностика та лікування міокардиту. Рекомендації

Всеукраїнської асоціації кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2021;28(3):67-88.
3. Коваленко ВМ, редактор. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. Київ: МПБП Гордон; 2022. 268 с.
4. Цимбалюк ВІ, редактор. Охорона ментального здоров'я та медико-психологічна реабілітація військовослужбовців в умовах гібридної війни. Київ: МОРІОН; 2020. 307 с.
5. Чабан ОС, Хаустова ОО. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? Український медичний часопис. 2022;4:1-11.
6. Чабан ОС. Стрес та тривога: від нейрохімії до клініки. Що це дає лікарю-практику. Український медичний часопис. 2023;1:39-42.
7. Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, Wang DW, Cipriani M, Garascia A, et al. Update on acute myocarditis. Trends Cardiovasc Med. 2020;31(6):370-79. doi: 10.1016/j.tcm.2020.05.008.
8. Boscarino JA. A prospective study of PTSD and early age heart disease mortality among Vietnam veterans: implications for surveillance and prevention. Psychosom Med. 2008;70(6):668-76. doi: 10.1097/PSY.0b013e31817bccaf.
9. Jordan HT, Stellman SD, Morabla A, Miller-Archie SA, Alper H, Laskaris Z, et al. Cardiovascular disease hospitalizations in relation to exposure to September 11, 2001 World Trade Center disaster and posttraumatic stress disorder. J Am Heart Assoc. 2013;2(5):e000431. doi: 10.1161/JAHA.113.000431.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
11. Pavlova I, Graf-Vlachy L, Petrytsa P, Wang S, Zhang S. Early evidence on the mental health of Ukrainian civilian and professional combatants during the Russian invasion. Eur Psychiatry. 2022;65(1):e79. doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.2335.
12. Perek S, Nussinovitch T, Cohen R, Gidron Y, Raz Pasteur A. Ultra short heart rate variability predicts clinical outcomes in patients with a clinical presentation consistent with myocarditis. J Clin Med. 2022;12(1):89. doi: 10.3390/jcm12010089.
13. Peretto G, Sala S, Rizzo S, Palmisano A, Esposito A, De Cobelli F, et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2020;75(9):1046-57. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.036.
14. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. Aging (Albany NY). 2018;10(2):166-77. doi: 10.18632/aging.101386.
15. Stern AF. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Occup Med (Lond). 2014;64(5):393-4. doi: 10.1093/occmed/kqu024.
16. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. Nat Rev Cardiol. 2021;18(3):169-93. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x.
17. Wentworth BA, Stein MB, Redwine LS, Xue Y, Taub PR, Clopton P, et al. Post-traumatic stress disorder: a fast track to premature cardiovascular disease? Cardiol Rev. 2013;21(1):16-22. doi: 10.1097/CRD.0b013e318265343b.

References

1. Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychov OS, editors. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnostyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment]. 7th ed. Kyiv: Chetverta khvylia; 2024. 384 p. (in Ukrainian). ISBN 978-966-529-364-4.
2. Kovalenko VM, Nesukai OH, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kyrychenko RM. Diahnostyka ta likuvannia miokardytu. Rekomendatsii Vseukrains'koi asotsiatsii kardiolohiv Ukrainy [Diagnosis and treatment of myocarditis. Recommendations of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine]. Ukrains'kyi kardiolohichnyi zhurnal. 2021;28(3):67-88. (in Ukrainian).
3. Kovalenko VM, editor. Stres i sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia v umovakh voiennoho stanu [Stress and cardiovascular diseases in martial law]. Kyiv: MPBP Hordon; 2022. 268 p. (in Ukrainian).
4. Tsymbaliuk VI, editor. Okhorona mental'noho zdorov'ia ta medyko-psykholohichna reabilitatsiia viis'kovosluzhbovtsiv v umovakh hibrydnoi viiny [Mental health protection and medical and psychological rehabilitation of military personnel in conditions of hybrid war]. Kyiv: MORION; 2020. 307 p. (in Ukrainian).
5. Chaban OS, Khaustova OO. Medyko-psykholohichni naslidky dystresu viiny v Ukraini: scho my ochikuiemo ta scho potribno vrakhovuvaty pry nadanni medychnoi dopomohy? [Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be considered when providing medical care?]. Ukrains'kyi medychnyi chasopys. 2022;4:1-11. (in Ukrainian).
6. Chaban OS. Stres ta tryvoha: vid neirokhimii do kliniky. Scho tse daie likariu-praktyku [Stress and anxiety: from neurochemistry to the clinic. What does this mean for the practitioner]. Ukrains'kyi medychnyi chasopys. 2023;1:39-42. (in Ukrainian).
7. Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, Wang DW, Cipriani M, Garascia A, et al. Update on acute myocarditis. Trends Cardiovasc Med. 2020;31(6):370-79. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.05.008.
8. Boscarino JA. A prospective study of PTSD and early-age heart disease mortality among Vietnam veterans: implications for surveillance and prevention**.** Psychosom Med. 2008;70(6):668-76. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31817bccaf.
9. Jordan HT, Stellman SD, Morabla A, Miller-Archie SA, Alper H, Laskaris Z, et al. Cardiovascular disease hospitalizations in relation to exposure to September 11, 2001 World Trade Center disaster and posttraumatic stress disorder. J Am Heart Assoc. 2013;2(5):e000431. DOI: 10.1161/JAHA.113.000431.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
11. Pavlova I, Graf-Vlachy L, Petrytsa P, Wang S, Zhang S. Early evidence on the mental health of Ukrainian civilian and professional combatants during the Russian invasion. Eur Psychiatry. 2022;65(1):e79. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2022.2335.
12. Perek S, Nussinovitch T, Cohen R, Gidron Y, Raz-Pasteur A. Ultra short heart rate variability predicts clinical outcomes in patients with a clinical presentation consistent with myocarditis. J Clin Med. 2022;12(1):89. DOI: 10.3390/jcm12010089.
13. Peretto G, Sala S, Rizzo S, Palmisano A, Esposito A, De Cobelli F, et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation**.** J Am Coll Cardiol. 2020;75(9):1046-57. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.036.
14. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. Aging (Albany NY). 2018;10(2):166-77. DOI: 10.18632/aging.101386.

15. Stern AF. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Occup Med (Lond). 2014;64(5):393-4. DOI: 10.1093/occmed/kqu024.
16. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. Nat Rev Cardiol. 2021;18(3):169-93. DOI: 10.1038/S41569-020-00435-x.
17. Wentworth BA, Stein MB, Redwine LS, Xue Y, Taub PR, Clopton P, et al. Post-traumatic stress disorder: a fast track to premature cardiovascular disease? Cardiol Rev. 2013;21(1):16-22. DOI: 10.1097/CRD.0b013e318265343b.

Відомості про авторів
Кириченко Р.М. – канд. мед. наук, науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, Україна. https://orcid.org/0000-0003-0564-8052.

Information about the authors
Kyrychenko Roman – PhD in Medical Sciences, Research Associate at the Department of Non-coronary Heart Diseases, Rheumatology, and Therapy, State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine. https://orcid.org/0000-0003-0564-8052

Дата першого надходження рукопису до видання: 19.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 01.09.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Кириченко Р.М., 2025

УДК 616.36:611.16-018.1]:615.34:582.635.38]-019-092.9 Original research

ГІСТОМОРФОМЕТРИЧНЕ ПОРІВНЯННЯ СУДИН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ 2 І 6 ТИЖНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ

Шевчук М.М.

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна
Державна спеціалізована установа «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи», м. Львів, Україна

Ключові слова: *Канабідіол, КБД, CBD, щури, печінка, мікроциркуляторне русло, гістологія, імуногістохімія, діаметр, морфометрія.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 44-52.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.7*

E-mail: *mukola.shev4yk@gmail.com*

Резюме. *Канабідіол (КБД) – відомий канабіноїд з терапевтичним потенціалом серед численних непсихоактивних сполук. КБД характеризується широким спектром фармакологічної дії на такі стани, як біль, запалення, епілепсія, тривога та інші.*

Мета дослідження *– надати гістологічну характеристику і порівняти морфометричні показники судин мікроциркуляторного русла печінки білих щурів після 2 і 6 тижнів експериментального застосування 10% олії КБД.*

Матеріал і методи. *Експеримент проведений в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини. Як об'єкт дослідження використано 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г. Залежно від тривалості застосування олії КБД тварин дослідної групи розподілили на 2 підгрупи (серії) по 14 особин у кожній серії. Щурам першої серії впродовж 2 тижнів один раз на добу щоденно перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу), щурам другої серії впродовж 6 тижнів також один раз на добу щоденно перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). До контрольної групи ввійшли 12 статевозрілих білих щурів-самців, по 6 особин у кожній серії експериментального дослідження. Всі експерименти, а також утримання, догляд, годування, маркування та евтаназію здійснювали з дотриманням вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/ EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження». Виконано гістологічне і морфометричне дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки двох серій і контрольної групи із застосуванням статистичних методів. Використовували критерії достовірності Пірсона (χ2), Манна-Уітні (U), Т–критерій Вілкоксона, Мак-Немара p (McN). Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p<0,05$.*

Результати. *На підставі проведеного морфологічного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки за умови експериментального впливу КБД впродовж 2 і 6 тижнів встановлено, що гістологічна структура судинного компартменту не зазнавала змін. Порівняльний морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки вказує на відсутність достовірної різниці середніх показників зовнішніх діаметрів міжчасточкової артерії після 6-тижневого впливу КБД з контрольною групою ($p>0,05$). Не встановлено достовірної різниці середніх показників діаметрів підчасточкової і збірної вен після впливу КБД упродовж 2 і 6 тижнів ($p>0,05$), як і розладів гемодинаміки, що є важливим для системи відтоку крові печінки. Аналогічно не встановлено достовірної різниці середнього показника діаметра ворітної вени з контрольною групою у два терміни експерименту ($p>0,05$), як і не зафіксовано гемодинамічних змін. Встановлено, що незначна гіперемія діагностувалася в одиничних центральних венах як після 2, так і після 6 тижнів експериментального впливу КБД, проте відносні показники достовірно не відрізнялися від контрольної групи в обидвох серіях експерименту ($p>0,05$).*

Висновки. *Порівняльний морфометричний аналіз судин*

Original research

мікроциркуляторного русла печінки наприкінці 2-го і 6-го тижнів експерименту вказує про безпеку застосування 10% олії КБД (доза 10 мг/кг/добу).

HISTOMORPHOMETRIC COMPARISON OF THE MICROCIRCULATORY BED OF RAT LIVER AFTER 2 AND 6 WEEKS OF EXPERIMENTAL EXPOSURE TO CANNABIDIOL OIL

Shevchuk M.M.

Key words: *Cannabidiol, CBD, liver, rats, microcirculatory system, histology, immunohistochemistry, diameter, morphometry.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 44-52.

Resume. *Cannabidiol (CBD) is a well-known cannabinoid with therapeutic potential among numerous non-psychoactive compounds. CBD is characterized by a wide range of pharmacological actions on conditions such as pain, inflammation, epilepsy, anxiety, and others.*

The aim of the study *was to investigate the histological characteristics and compare the morphometric parameters of the microcirculatory bed of rat liver after 2 and 6 weeks of experimental exposure to 10% cannabidiol oil.*

Materials and methods. *The experiment was conducted in the conditions of the vivarium of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University and at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine. 40 sexually mature white non-linear male rats weighing 180-230 g were used as the object of the study. Depending on the duration of CBD oil application, the animals of the experimental group were divided into 2 series of 14 individuals in each. Rats of the first series were receiving 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day) once a day orally dripped for 2 weeks, rats of the second series were also receiving 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day) once a day orally dripped for 6 weeks. The control group included 12 sexually mature white male rats, 6 individuals in each series of the experimental study. All experiments, as well as housing, care, feeding, marking and euthanasia were carried out in compliance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), Council of Europe Directive 2010/63/EU, Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruelty to Animals". Histological and morphometric studies of the vessels of the liver microcirculatory bed of two series and the control group were performed using statistical methods. The reliability criteria of Pearson (χ2), Mann-Whitney (U), Wilcoxon T-test, McNemar p (McN) were used. The difference was considered statistically significant at a minimum significance level of $p<0.05$.*

Results. *Based on the morphological study of the vessels of the liver microcirculatory bed under the experimental influence of CBD for 2 and 6 weeks, it was found that the histological structure of the vascular compartment did not change. Comparative morphometric analysis of the vessels of the liver microcirculatory bed indicates the absence of a significant difference in the average external diameters of the interlobular artery after 6 weeks of CBD exposure with the control group ($p>0.05$). No significant difference in the average diameters of the sublobular and collecting veins after CBD exposure for 2 and 6 weeks ($p>0.05$), as well as hemodynamic disorders, which is important for the liver blood outflow system. Similarly, no significant difference in the average diameter of the portal vein with the control group in the two terms of the experiment was found ($p>0.05$), and no hemodynamic changes were recorded. It was found that minor hyperemia was diagnosed in single central veins after both 2 and 6 weeks of experimental exposure to CBD, but the relative values did not significantly differ from the control group in both series of the experiment ($p>0.05$).*

Conclusions. *Comparative morphometric analysis of the vessels of the liver microcirculatory bed at the end of 2 and 6 weeks of the experiment indicates the safety of using 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day).*

Вступ. Канабідіол (КБД) – один із понад 140 видів канабіноїдів, що містяться в Cannabis sativa, відомому як канабіс або коноплі. КБД є природним, непсихоактивним канабіноїдом і не викликає

зловживання чи залежності [1,2], на відміну від тетрагідроканабінолу (ТГК), який є ключовою та найпотужнішою психоактивною сполукою канабісу і, відповідно, викликає залежність [2,3]. Використання продуктів, які містять КБД, останніми роками неухильно зростає, особливо в країнах, які мають дозвіл на використання продуктів на основі канабісу. Хоча наявні продукти КБД не завжди відповідають стандартам безпеки щодо харчових продуктів, щоб бути схваленими як дієтична або харчова добавка, КБД привертає широку увагу серед населення завдяки своїм різноманітним потенційним перевагам для здоров'я. Навіть у країнах, де КБД не має регуляторного схвалення, продукти, які містять КБД, вільно продаються і використовуються для самолікування від різних захворювань [4]. КБД в основному використовується для покращення самопочуття та полегшення симптомів хронічних захворювань. Статистика щодо поширеності КБД у всьому світі демонструє, що використання продуктів на основі КБД як терапевтичного засобу є високим у Сполучених Штатах і Канаді, відповідно 26,1% та 16,2%, тоді як у Європі КБД порівняно є менш популярний, з поширеністю від 10,9% до 14% [5,6].

Результати онлайн-опитування для визначення віку, моделей використання, дози та самосприйнятих ефектів КБД показали, що більшість користувачів були віком від 25 до 54 років (72,2%) [7]. Найчастіше згадуваними причинами вживання КБД у цій вибірці були тривога (42,6%), проблеми зі сном (42,5%), стрес (37%) та загальний стан здоров'я і самопочуття (37%). Люди літнього віку частіше використовували КБД для знеболення, ніж з будь-якої іншої причини, і вживання КБД було вищим серед чоловіків, ніж серед жінок. Респонденти високо оцінили ефективність КБД і не повідомляли про побічні ефекти [7].

Застосування КБД у всьому світі розширюється для лікування захворювань, для яких немає наукових доказів ефективності препарату. Доклінічні та клінічні дослідження також повідомляють про побічні ефекти та токсичність після прийому КБД. Зокрема, вивчався вплив КБД на печінку в експериментальних і клінічних дослідженнях. Так, після 90 днів перорального прийому КБД (доза 30-300 мг/кг/день) вага печінки у макак-резусів була на 13-56% більшою, ніж у піддослідних контрольної групи, без морфологічних змін в органах [8]. У клінічному дослідженні 214 пацієнтів віком від 1 до 30 років з резистентною до лікування епілепсією Драве і Леннокса-Гасто отримували КБД у дозі 25-50 мг/кг/день упродовж 12 тижнів і в 11 з них спостерігалося підвищення показників функції печінки (печінкових проб); більшість з яких були невисокими, але в одного пацієнта спостерігалося значне підвищення рівня трансаміназ, яке було зафіксоване як гепатотоксичність, що призвело до припинення прийому КБД. Усі пацієнти з порушеннями функції печінки також приймали вальпроат [9]. В іншому 3-тижневому дослідженні лікування дітей віком від 4 до 10 років із синдромом Драве, які отримували КБД у дозі 5, 10 або 20 мг/кг/день і протиепілептичні препарати, у 6 пацієнтів, які приймали КБД та вальпроат, розвинулося підвищення рівня трансаміназ, але ураження печінки не діагностоване [10]. У подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні взяли участь 120 дітей та молодих людей зі синдромом Драве, які отримували КБД 20 мг/кг/день перорально або плацебо впродовж 14 тижнів разом із стандартним лікуванням від 1 до 5 протиепілептичних препаратів [11]. За даними авторів, побічні ефекти частіше спостерігалися у групі КБД, ніж у групі плацебо, включаючи підвищення показників печінкових проб. Ще в іншому дослідженні пацієнти зі синдромом Леннокса-Гасто (n=225), які отримували КБД перорально в дозі 10 та 20 мг/кг/день упродовж 28 днів, повідомляли про серйозні побічні ефекти з підвищеними концентраціями аспартатамінотрансферази (АСТ), аланін-амінотрансферази (АЛТ), γ-глутамілтрансферази (ГГТ) і загостренням хронічного холециститу [12]. За даними E.A. Thiele зі співавтор. (2018), найпоширенішою побічною реакцією було підвищення рівня АСТ або АЛТ у 3,2-12,2 рази від верхньої межі норми у 4 із 6 пацієнтів, які отримували КБД у дозі 20 мг/кг/день та в одного пацієнта, який отримував КБД у дозі 10 мг/кг/день. Також підвищення рівня АСТ або АЛТ було серед пацієнтів, які одночасно отримували вальпроат (79%, 9 у групі 20 мг/кг/день та 2 у групі 10 мг/кг/день). Загалом, за даними дослідження, у 9% пацієнтів, які отримували КБД, спостерігалася підвищена концентрація АСТ у печінці, а в групі плацебо такого побічного ефекту виявлено не було. Таким чином, тяжкі побічні ефекти у пацієнтів із хворобою Леннокса-Гасто, які отримували лікування КБД, включали підвищення концентрації АЛТ, АСТ та ГГТ [13]. У дітей та дорослих з резистентною до лікування епілепсією, які довготривало отримували КБД у дозі 25-50 мг/кг/день упродовж 48 тижнів, побічні ефекти, пов'язані з порушеннями АЛТ/АСТ більше, ніж утричі вище верхньої межі норми, були зареєстровані у 10% пацієнтів, при тому, що 75% з них також отримували вальпроат [14]. Побічні ефекти КБД у пацієнтів, представлені в повідомленні про схвалення Epidiolex® Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США та інформації про призначення Epidiolex®, включають підвищення рівня трансаміназ, особливо при супутньому застосуванні вальпроату [15, 16]. Epidiolex® також може спричинити ураження печінки, зазвичай легке, але може виникати й більш серйозне ураження з супутніми симптомами, такими як жовтяниця, хоча й рідко. Таким чином, враховуючи результати клінічних спостережень та експериментальних досліджень з інформацією про порушення функції печінки в окремих випадках, наявні побічні ефекти та токсичність після прийому КБД, необхідне проведення експериментального дослідження впливу канабіноїду на морфологічну структуру печінки, встановлення характеру та виразності можливих пошкоджень

печінки, судинного русла на рівні мікроциркуляції, можливого порушення гемодинаміки для визначення безпеки застосування олії КБД.

Мета дослідження – надати гістологічну характеристику і порівняти морфометричні показники судин мікроциркуляторного русла печінки нелінійних білих щурів після 2 і 6 тижнів експериментального застосування 10% олії КБД.

Матеріал і методи

Експериментальне дослідження проведене з дотриманням етичних норм і з урахуванням гуманного ставлення до тварин після етичного схвалення членами комісії з питань біоетики у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (протокол №7 від 29.08.2022 року) [17,18]. Експеримент проведений в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини. Як об'єкт дослідження використано 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, віком 5–7 місяців. Залежно від тривалості застосування олії КБД тварин дослідної групи розподілили на 2 підгрупи (серії) по 14 особин у кожній серії. Щурам першої серії впродовж 2 тижнів один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу), щурам другої серії впродовж 6 тижнів також один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). До контрольної групи ввійшли 12 статевозрілих білих щурів-самців, по 6 особин у кожній серії експериментального дослідження. Упродовж усього експерименту спостерігали за загальним станом щурів, оцінювали їх поведінку, стан шерсті, споживання корму і води, характер випорожнень на наявність діареї, реакцію на експериментальні умови. Через 2 тижні (1-ша серія) і 6 тижнів (2-га серія) тварин виводили з експерименту шляхом евтаназії і проводили забір матеріалу для морфологічного дослідження. Матеріалом дослідження слугували зразки тканини печінки. За загальноприйнятою методикою виготовляли парафінові блоки, гістологічні зрізи товщиною 5±1 мкм, які забарвлювали гематоксиліном-еозином [19]. Крім загальної оцінки архітектоніки печінки, вивчали стан мікроциркуляторного русла із застосуванням імуногістохімічного дослідження ендотелію судин з використанням моноклональних антитіл до CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific) з відповідним контролем і візуалізацією за допомогою системи детекції з хромогеном діамінобензидином [20,21]. Морфометричне дослідження діаметра судин із визначенням показників проводили за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Для загального дослідження гістологічних препаратів, морфометричного дослідження, мікрофотографування використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) із цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8. У дослідженні використано статистичні методи оцінки достовірності виявлених відмінностей. Середні показники діаметрів мікроциркуляторного русла печінки представлені у вигляді середнього арифметичного із середнім квадратичним відхиленням (M±SD). Достовірність різниці між показниками дослідної і контрольної груп перевірено за критеріями Манна-Уітні p(U), Пірсона p ($\chi 2$), Уїлкоксона p (W), Мак-Немара p (McN). Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p<0,05$. [22].

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами проведеного нами макроскопічного дослідження печінки щурів наприкінці 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу 10% олії КБД встановлено, що суттєвих відмінностей в анатомічній будові печінки обидвох серій дослідної групи не виявлено. Печінка була темного червоно-коричневого кольору, поверхня гладка, блискуча, сполучнотканинна капсула тоненька, не змінена, не виглядає натягнутою. Консистенція печінки м'яка, на розрізі печінка однорідна, гомогенна з помірним кровонаповненням. Таким чином, макроскопічна будова печінки після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу КБД не порушена.

При гістологічному дослідженні тканини печінки щурів після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу олії канабідіолу встановлено, що мікроскопічна архітектура збережена, паренхіматозний і стромально-судинний компартмент без видимих змін. Тріади в печінкових часточках чітко візуалізувалися, в яких проходили міжчасточкові вени і артерії, жовчні і лімфатичні протоки. Звертали увагу на гістологічну структуру судин, особливості гемодинаміки, морфометричні параметри судин в тріадах печінки в обидвох серіях експерименту і порівнювали з контрольною групою.

При детальному гістологічному дослідженні тріад печінки у двох серіях експерименту (після 2-го і 6-го тижнів впливу 10% олії канабідіолу) встановлено, що міжчасточкові артерії тріади печінки є м'язового типу з наявною внутрішньою еластичною мембраною, артерії округлої форми, ендотелій внутрішньої оболонки збережений. Середня оболонка артерій сформована концентрично розташованими гладком'язовими клітинами, без морфологічних змін. Зовнішня оболонка міжчасточкових артерій представлена ніжними колагеновими волокнами, тоненька, проте в одиничних випадках зовнішня оболонка за товщиною була подібна до середньої оболонки, складалася з колагенових та еластичних волокон, і в таких випадках товщина стінки артерій виглядала більшою. Нами були проведені заміри зовнішнього і внутрішнього діаметра міжчасточкової артерії і товщини її стінки у двох серіях експерименту. Проводили порівняння діаметрів після 2-го і 6-го тижнів впливу 10% олії канабідіолу і зіставляли з даними контрольної групи. Середній показник зовнішнього діаметра міжчасточкових артерій печінки у 1-й серії експерименту дорівнював 26,90±1,51 мкм і

достовірно не відрізнявся від контрольної групи, достовірність за критерієм Манна-Уїтні (p>0,05); середній показник внутрішнього діаметра становив 16,64±1,18 мкм і достовірно був меншим від контрольної групи (p<0,05). Середній показник зовнішнього діаметра міжчасточкових артерій печінки у 2-й серії експерименту склав 27,55±1,82 мкм, внутрішній – 18,33±1,57 мкм. При зіставленні з даними контрольної групи морфометричні параметри діаметрів міжчасточкових артерій у 2-й серії експерименту достовірно не відрізнялися від контролю (p>0,05) (рис.1). При порівнянні середніх показників зовнішнього і внутрішнього діаметрів міжчасточкових артерій у динаміці за критерієм Уїлкоксона встановлено достовірну різницю між параметрами внутрішнього діаметра (p=0,001), проте недостовірна різниця встановлена між параметрами зовнішнього діаметра (p=0,06).

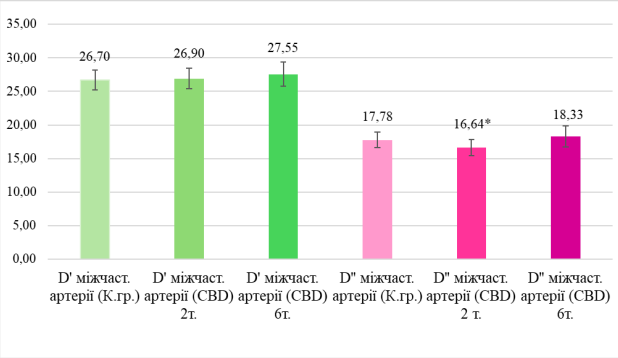

Рис. 1. Порівняння середніх показників діаметрів (D' – зовнішній діаметр, мкм; D'' – внутрішній діаметр, мкм) міжчасточкових артерії після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД (CBD) з контрольною групою (К.гр.) (M±SD)

*Примітка: * - достовірна різниця (p<0,05) із відповідними показниками контрольної групи*

У 1-й серії експерименту після 2 тижнів застосування олії КБД виражене повнокров'я міжчасточкових артерій не діагностувалося, лише в 1 (7,14[0,01-25,77] %) з 14 спостережень виявлене повнокров'я одиничних міжчасточкових артерій, достовірність за критерієм Пірсона p (χ2)=0,79.

У 2-й серії експерименту після 6 тижнів застосування олії КБД у 6 (42,86[19,06-68,57] %) з 14 спостережень в гістологічних препаратах діагностували повнокровні одиничні міжчасточкові артерії, достовірність за критерієм Пірсона p (χ2)=0,01, що можна пояснити посиленням притоку крові в тріаді печінки за умови впливу олії КБД. При порівнянні в динаміці 1-ї серії експерименту з 2-ю серією встановлено достовірну різницю в повнокров'ї одиничних міжчасточкових артерій за критерієм Мак-Немара p (McN)=0,02.

Міжчасточкові вени тріади печінки в обидвох серіях експерименту залишалися гістологічно не зміненими, мали широкий округлий або овальний просвіт і тоненьку стінку. Міжчасточкові вени із всіх компонентів тріад мали найбільший діаметр просвіту в обидвох серіях експерименту, який у середньому дорівнював 46,48±1,57 мкм (1-ша серія після 2 тижнів експерименту) і 50,18±4,05 мкм (2-га серія після 6 тижнів експерименту). При співставленні з даними контрольної групи середній показник діаметра міжчасточкових вен у 1-ї серії після 2 тижнів достовірно не відрізнявся від контрольної групи, p (U)=0,34, на відміну від другої серії після 6 тижнів p (U)=0,001. При порівнянні середніх показників діаметрів міжчасточкових вен у динаміці експериментального впливу КБД впродовж 2-го і 6-го тижнів встановлено достовірну різницю за критерієм Уїлкоксона (p=0,01). Детальна порівняльна морфометрична характеристика діаметрів міжчасточкових вен після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу 10% олії КБД представлена на рис. 2.

При морфологічному дослідженні міжчасточкових вен у різних серіях експерименту звертали увагу на особливості гемодинаміки, зокрема наявність повнокров'я. Встановлено, що після 2 тижнів експериментального впливу КБД в 1 (7,14[0,01-25,77] %) з 14 спостережень у полях зору гістологічного препарату повнокровними були одиничні міжчасточкові вени, відносні показники не відрізнялися від контрольної групи; достовірність за критерієм Пірсона p (χ2)=0,77. Після 6 тижнів експериментального впливу КБД гіперемію одиничних міжчасточкових вен визначали у 5 (35,71[13,66-61,6] %) з 14 випадків, критерій Пірсона становив p(χ2)=0,07, причому гіперемії множинних міжчасточкових вен не діагностовано. При порівнянні в динаміці 1-ї серії експерименту з 2-ю серією встановлено достовірну різницю в повнокров'ї одиничних міжчасточкових вен за критерієм Мак-Немара p (McN)=0,04.

При порівнянні середніх показників діаметра центральної вени після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу КБД із відповідними показниками контрольної групи встановлена достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні у серії експерименту після 6 тижнів впливу КБД (p=0,0001), на відміну від середнього показника діаметра центральної вени у серії після 2 тижнів порівняно з контрольною групою (p=0,71) (рис. 2). Також порівняння впливу КБД у динаміці на середній показник діаметра центральної вени впродовж 2 і 6 тижнів експерименту дозволило встановити достовірну їх різницю за критерієм Уїлкоксона (p=0,002).

При морфометричному дослідженні центральних вен печінки у різних серіях експерименту визначали не тільки на діаметр, але й звертали увагу на наявність чи відсутність повнокров'я. Було встановлено, що незначна гіперемія діагностувалася в одиничних центральних венах як після 2, так і після 6 тижнів експериментального впливу КБД, проте відносні показники достовірно не відрізнялися від контрольної

групи в обидвох серіях експерименту (p>0,05), що вказувало на відсутність застійних явищ. При порівнянні відносних показників у динаміці достовірність за критерієм Мак-Немара становила p=0,43. Порівняння середніх показників діаметрів центральної вени після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу КБД із контрольною групою представлено на рис. 2.

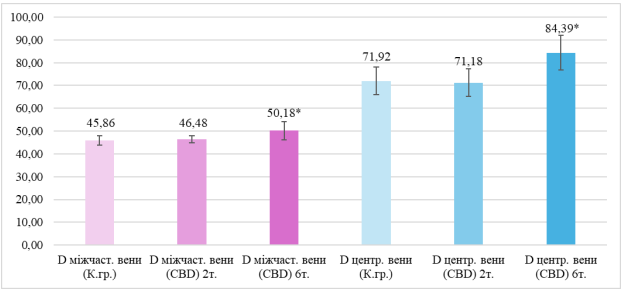

Рис. 2. Порівняння середніх показників діаметрів міжчасточкової та центральної вен (мкм) після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД (CBD) із контрольною групою (К.гр.) (M±SD)
*Примітка: * - достовірна різниця (p<0,01) із відповідними показниками контрольної групи*

Нами також була звернена увага на морфометричні показники навколочасточкових вен в обидвох серіях експерименту і встановлено, що середні показники діаметра достовірно не відрізнялися від контрольної групи, як серії після 2 тижнів впливу КБД (p=0,34), так і серії експерименту після 6 тижнів впливу КБД (p=0,33) (рис. 3). Достовірність за критерієм Уїлкоксона при порівнянні у динаміці середніх показників діаметра навколочасточкових вен становила p=0,21.

Навколочасточкові вени та артерії у часточці печінки утворювали фенестровані синусоїдні капіляри у вигляді лабіринту. У теперішньому дослідженні визначення морфометричних показників діаметрів синусоїдів і порівняння з контрольною групою а також в динаміці впродовж 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД є важливим, оскільки синусоїди печінки є ключовими для підтримки нормального обміну речовин в організмі.

Після 2 тижнів експерименту середній показник діаметра синусоїдів достовірно не відрізнявся від контрольної групи, p (U)=0,52. Проте після 6 тижнів експерименту середній показник діаметра синусоїдів був збільшений і при порівнянні з контрольною групою продемонстрував достовірну різницю p (U)=0,004 (рис. 3). При порівнянні у динаміці середніх показників діаметра синусоїдів упродовж 2 і 6 тижнів експерименту достовірність за критерієм Уїлкоксона становила p=0,04. Під час перегляду гістологічних препаратів наша увага була зосереджена на дилатованих і гіперемованих синусоїдах у різних серіях експерименту, проте повнокровні синусоїди були одиничними.

Так, у серії експерименту після 2 тижнів впливу КБД одиничні дилатовані і гіперемовані синусоїди нами були діагностовані тільки у 3 (21,43[4,74-45,78] %) з 14 випадків і достовірно не відрізнялися від контрольної групи, p (χ2)=0,92. Множинних дилатованих і повнокровних синусоїдів нами не відзначено. Аналогічно, у серії експерименту після 6 тижнів впливу КБД одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди нами були діагностовані у 5 (35,71[13,66-61,60] %) з 14 випадків і також достовірно не відрізнялися від контрольної групи, p (χ2)=0,31. Як і в 1-й серії експерименту, так і після 6 тижнів впливу КБД множинні дилатовані і повнокровні синусоїди не діагностувалися. Порівняння впливу КБД у динаміці на відносні показники дилатованих і повнокровних синусоїдів, за критерієм Мак-Немара, продемонструвало відсутність достовірності при порівнянні між серіями експерименту, p (McN)=0,50.

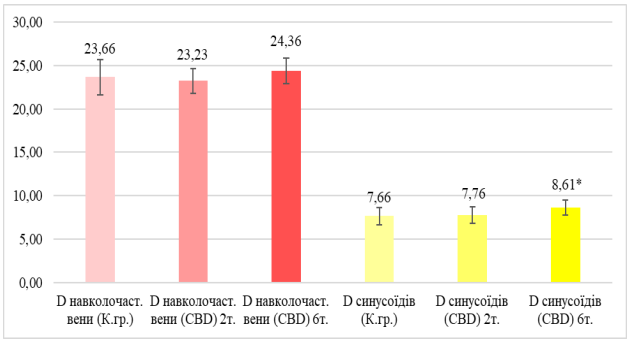

Рис. 3. Порівняння середніх показників діаметрів навколочасточкової вени та синусоїдів (мкм) після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД із контрольною групою (К.гр.) (M±SD)
*Примітка: * - достовірна різниця (p<0,01) із відповідними показниками контрольної групи*

Система відтоку крові з печінкових часточок включає, крім центральної вени, підчасточкову і збірну вени, які збирають кров з печінки і несуть у нижню порожнисту вену. Нами проведене визначення діаметрів підчасточкових вен у 1-й і 2-й серіях експерименту і порівняння середніх показників з контрольною групою. Так, середній показник діаметра підчасточкової вени у 1-й серії (2 тижні впливу КБД) становив 165,94±17,91 мкм і достовірно не відрізнявся від контрольної групи (p=0,52); середній показник діаметра підчасточкової вени у 2-й серії (6 тижнів впливу КБД) склав 167,42±18,49 мкм і також достовірно не відрізнявся від контрольної групи (p=0,81) (рис. 4). Порівняння показників у динаміці дозволило встановити, що застосування КБД не впливало на їх зміну, достовірність за критерієм Уїлкоксона (p=0,26). Крім визначення діаметра підчасточкових вен, важливе значення має дослідження особливостей гемодинаміки за умови впливу КБД. При перегляді гістологічних препаратів ми звертали увагу на наявність повнокров'я. Нами встановлено, що в жодному з випадків у двох серіях експерименту не було виявлено ознак гіперемії.

Збірні вени характеризувалися значно більшим

діаметром, ніж підчасточкові, а при діаметрі понад 300 мкм гістологічно визначалася м'язова оболонка у стінці вени. Так, у першій серії експерименту середній показник діаметра збірної вени становив 290,41±40,52 мкм і достовірно не відрізнявся від контрольної групи (p=0,23). У 2-й серії експерименту середній показник діаметра збірної вени становив 296,59±42,76 мкм і також достовірно не відрізнявся від контрольної групи (p=0,60) (рис. 5). Порівняння показників діаметра збірної вени у динаміці впродовж 2 і 6 тижнів експерименту дозволило встановити, що застосування КБД не впливало на їх зміну, достовірність за критерієм Уїлкоксона (p=0,10). Крім відсутності дилатації збірних вен, нами було встановлено і відсутність гіперемії у двох серіях експерименту.

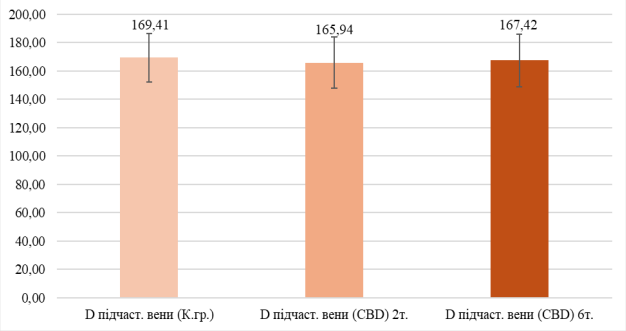

Рис. 4. Порівняння середніх показників діаметрів підчасточкової вени (мкм) після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД із контрольною групою (К.гр.) (M±SD)

За даними морфологічного дослідження портальної (ворітної) вени гемодинамічних змін не встановлено. При порівнянні середніх показників діаметрів портальної вени з аналогічними показниками у контрольній групі виявлено, що після 2 тижнів експериментального впливу КБД показники діаметра достовірно не відрізнялися від контрольної групи, p=0,82; після 6 тижнів впливу КБД показники діаметра аналогічно достовірно не відрізнялися від контрольної групи, і p=0,32 (рис. 5).

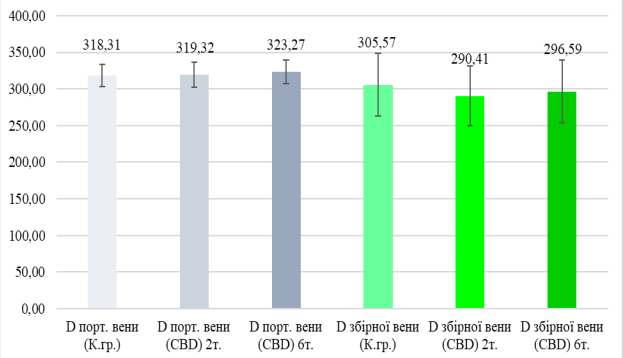

Рис. 5. Порівняння середніх показників діаметрів портальної та збірної вен (мкм) після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД із контрольною групою (К.гр.) (M±SD)

Таким чином, на підставі проведеного морфологічного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки за умови експериментального впливу КБД упродовж 2 і 6 тижнів встановлено, що гістологічна структура судинного компартменту не зазнавала змін. Порівняльний морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки вказує на відсутність достовірної різниці середніх показників зовнішніх діаметрів міжчасточкової артерії після 6-тижневого впливу КБД з контрольною групою (p>0,05). Не встановлено достовірної різниці середніх показників діаметрів підчасточкової і збірної вен після впливу КБД впродовж 2 і 6 тижнів (p>0,05), як і розладів гемодинаміки, що є важливим для системи відтоку крові печінки. Аналогічно не встановлено достовірної різниці середнього показника діаметра ворітної вени з контрольною групою у два терміни експерименту (p>0,05), як і не зафіксовано гемодинамічних змін. Встановлено, що незначна гіперемія діагностувалася в одиничних центральних венах як після 2, так і після 6 тижнів експериментального впливу КБД, проте відносні показники достовірно не відрізнялися від контрольної групи в обидвох серіях експерименту (p>0,05).

Дилатація синусоїдів не свідчила про утруднений відтік крові з печінкової часточки. Одиничні дилатовані і гіперемовані синусоїди свідчать про ефект вазодилатації КБД і підвищення кровотоку після застосування канабіноїду. Порівняння впливу КБД у динаміці на відносні показники дилатованих і повнокровних синусоїдів, за критерієм Мак-Немара, продемонструвало відсутність достовірності між серіями експерименту, (p (McN)=0,50). Отже, порівняльний морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки наприкінці 2-го і 6-го тижнів експерименту вказує про безпеку застосування 10% олії КБД.

КБД – відомий канабіноїд з терапевтичним потенціалом серед численних непсихоактивних сполук. Це підтверджують результати доклінічних досліджень, які вказують на наявність нейропротекторних, кардіопротекторних, антиоксидантних, анксіолітичних та протизапальних властивостей [23-25]. Крім того, КБД застосовується для лікування різних захворювань печінки, включаючи алкогольну хворобу печінки, фіброз печінки, гепатоцелюлярну карциному, хімічне ураження печінки, вірусну інфекцію, аутоімунний гепатит та ішемічно-реперфузійне ураження печінки [26]. Окрім позитивного впливу, в літературі презентуються результати доклінічних досліджень in vivo і масштабних клінічних випробувань, які свідчать про те, що КБД може спричинити потенційно негативні наслідки для здоров'я. Зокрема, численні результати досліджень продемонстрували репродуктивну, неврологічну, серцево-судинну токсичність після вживання КБД [27-29]. Автори великого клінічного випробування, в якому КБД використовувався для лікування 278 пацієнтів із синдромом Драве з дозою

2,5–30 мг/кг/день, повідомили про виникнення побічних ефектів у 93% пацієнтів [30]. Результати іншого дослідження продемонстрували сильний генотоксичний потенціал КБД у концентраціях, які зазвичай виявляються у крові людини [31]. Крім того, КБД може мати високий потенціал взаємодії з іншими медикаментозними препаратами, оскільки модулює численні ферменти цитохрому P450, відповідальні за метаболізм ксенобіотиків [32]. Особливе занепокоєння викликає ризик гепатотоксичності, індукованої КБД [33]. За даними авторів, дослідження на тваринах показали збільшення ваги печінки у макак-резусів та підвищення рівня печінкових ферментів у собак при застосуванні КБД у дозах до 2 мг/кг маси тіла [8,34]. У відносно нещодавніх клінічних випробуваннях підвищений рівень печінкових ферментів спостерігався у 5–20% пацієнтів, які отримували КБД, а кілька пацієнтів були вилучені з клінічного випробовування через загрозу фульмінантної печінкової недостатності [12]. Отже, хоча канабіноїди мають важливий терапевтичний потенціал, потрібні подальші дослідження їх впливу на організм, щоб визначити загальну ефективність та оцінити вплив на морфофункціональний стан печінки.

Висновки

Проведене макро- і мікроскопічне дослідження печінки щурів з морфометричною оцінкою судин мікроциркуляторного русла за умови експериментальне впливу 10% розчину олії КБД в якості дієтичної добавки впродовж 2 і 6 тижнів дозволило встановити, що суттєвих відмінностей у структурній організації печінки обидвох серій дослідної групи не виявлено, мікроскопічна структура компонентів судинного компартмента не відрізнялась від контрольної групи.

Порівняльний морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки наприкінці 2-го і 6-го тижнів експерименту вказує про безпеку застосування 10% олії КБД в дозі 10 мг/кг/добу.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші патогістологічні дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки за умови експериментального впливу КБД упродовж різних часових проміжків.

References

1. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Neuropsychopharmacology. 2020 Oct;45(11):1799-806. DOI: 10.1038/s41386-020-0667-2.
2. Urits I, Charipova K, Gress K, Li N, Berger AA, Cornett EM, et al. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. Psychopharmacol Bull. 2021 Jan 12;51(1):94-109.
3. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. Pharmacology. 2022;107(3-4):131-49. DOI: 10.1159/000521683.
4. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. Psychopharmacology (Berl). 2021 Jan;238(1):9-28. DOI: 10.1007/s00213-020-05712-8.
5. Casanova C, Ramier C, Fortin D, Carrieri P, Mancini J, Barré T. Cannabidiol use and perceptions in France: a national survey. BMC Public Health. 2022 Aug 29;22(1):1628. DOI: 10.1186/s12889-022-14057-0.
6. Goodman S, Wadsworth E, Schauer G, Hammond D. Use and Perceptions of Cannabidiol Products in Canada and in the United States. Cannabis Cannabinoid Res. 2022 Jun;7(3):355-364. DOI: 10.1089/can.2020.0093.
7. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. J Cannabis Res. 2021 Feb 18;3(1):5. DOI: 10.1186/s42238-021-00061-5.
8. Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. Toxicol Appl Pharmacol. 1981 Mar 30;58(1):118-31. DOI: 10.1016/0041-008x(81)90122-8.
9. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol. 2016 Mar;15(3):270-8. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00379-8.
10. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. Neurology. 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. DOI: 10.1212/wnl.0000000000005254.
11. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017 May 25;376(21):2011-2020. DOI: 10.1056/nejmoa1611618.
12. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1888-897. DOI: 10.1056/nejmoa1714631.
13. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1085-96. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30136-3.
14. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. Epilepsia. 2018 Aug;59(8):1540-548. DOI: 10.1111/epi.14477.
15. US Food and Drug Administration (FDA) FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. FDA News Release, June 25, 2018. Available from: https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm611046.htm
16. Greenwich Biosciences. Epidiolex, full prescribing information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf
17. European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union, L276/33, 2010. Available from: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj
18. Verkhovna Rada of Ukraine. On the Protection of Animals from Brutal Treatment. Law of Ukraine dated 2006 Feb 21 No. 3447-IV. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text

19. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. 8th Ed. Elsevier; 2018. 558p.
20. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. Methods Mol Biol. 2019;1897:289-98. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25.
21. Nguyen T. Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. 272 p.
22. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. 4th ed. Oxford University Press; 2015. 447 p. Available from: https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/An-Introduction-to-Medical-Statistics-Martin-Bland.pdf
23. Castillo-Arellano J, Canseco-Alba A, Cutler SJ, León F. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. Molecules. 2023 Apr 6;28(7):3271. DOI: 10.3390/molecules28073271.
24. Wang X, Zhang H, Liu Y, Xu Y, Yang B, Li H, et al. An overview on synthetic and biological activities of cannabidiol (CBD) and its derivatives. Bioorg Chem. 2023 Nov;140:106810. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106810.
25. Chen S, Kim JK. The Role of Cannabidiol in Liver Disease: A Systemic Review. Int J Mol Sci. 2024 Feb 17;25(4):2370. DOI: 10.3390/ijms25042370.
26. Carvalho RK, Santos ML, Souza MR, Rocha TL, Guimarães FS, Anselmo-Franci JA, et al. Chronic exposure to cannabidiol induces reproductive toxicity in male Swiss mice. J Appl Toxicol. 2018 Sep;38(9):1215-223. DOI: 10.1002/jat.3631.
27. Schönhofen P, de Medeiros LM, Bristot IJ, Lopes FM, De Bastiani MA, Kapczinski F, et al. Cannabidiol Exposure During Neuronal Differentiation Sensitizes Cells Against Redox-Active Neurotoxins. Mol Neurobiol. 2015 Aug;52(1):26-37. DOI: 10.1007/s12035-014-8843-1.
28. Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight. 2017 Jun 15;2(12):e93760. DOI: 10.1172/jci.insight.93760.
29. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. Epilepsia. 2019 Feb;60(2):294-302. DOI: 10.1111/epi.14628.
30. Russo C, Ferk F, Mišík M, Ropek N, Nersesyan A, Mejri D, et al. Low doses of widely consumed cannabinoids (cannabidiol and cannabidivarin) cause DNA damage and chromosomal aberrations in human-derived cells. Arch Toxicol. 2019 Jan;93(1):179-88. DOI: 10.1007/s00204-018-2322-9.
31. Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. Life Sci. 2011 Apr 11;88(15-16):730-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.02.017.
32. Marx TK, Reddeman R, Clewell AE, Endres JR, Béres E, Vértesi A, et al. An Assessment of the Genotoxicity and Subchronic Toxicity of a Supercritical Fluid Extract of the Aerial Parts of Hemp. J Toxicol. 2018 Jun 7;2018:8143582. DOI: 10.1155/2018/8143582.
33. Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. Front Vet Sci. 2018 Jul 23;5:165. DOI: 10.3389/fvets.2018.00165.

Відомості про авторів
Шевчук М.М. – доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», канд мед. наук, доцент; начальник Державної спеціалізованої установи «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи», м. Львів, Україна. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7852-5980

Information about the authors
Shevchuk M.M. – Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Candidate of Medical Sciences, Docent, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», Lviv, Ukraine; Head of the State Specialized Institution «Lviv Regional Bureau of Forensic Medical Examination», Lviv, Ukraine. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7852-5980

Дата першого надходження рукопису до видання: 20.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 02.09.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Шевчук М.М., 2025

УДК 616.36-003.7:616.36-008.5 Original research

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ З ТРИВАЛОЮ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

Скалецький М.В.[1], Масна З.З.[2], Лопушанська Г.Р.[1]

[1] КНП ЛОР "Львівська обласна клінічна лікарня", м. Львів, Україна
[2]ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» м. Львів, Україна

Ключові слова: *холедохолітіаз, механічна жовтяниця, спільна жовчна протока, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, стентування.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 53-58.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.8*

E-mail: *scaletskyi99@gmail.com*

Холедохолітіаз є ускладненням у значної частини пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою, з оціночною частотою 8-16% серед пацієнтів із симптоматичною жовчнокам'яною хворобою. Холедохолітіаз із тривалою механічною жовтяницею становить значну діагностично-лікувальну проблему. Затримка в діагностиці та лікуванні може призвести до ускладнень з боку гепатобіліарної системи, порушень коагуляції, а також вторинного ураження нирок. У статті подано опис клінічного перебігу хвороби з багатоступеневим ендоскопічним втручанням і післяопераційними ускладненнями.

Мета дослідження: *вивчити клінічний випадок пацієнта з холедохолітіазом з тривалою механічною жовтяницею.*

Розглянуто клінічний випадок: *Пацієнт Х, 58 років звернувся зі скаргами на жовтяницю шкіри та склер, загальну слабкість, свербіж, біль у правому підребер'ї та епігастрії*

Результати дослідження та їх обговорення. *На момент звернення за даними ультразвукового обстеження жовчний міхур повністю заповнений конкрементами, товщина стінки до 7,5 мм, спільна жовчна протока розширена до 11,7 мм, у середній третині – конкремент 10,5 мм. Є ознаки набряку слизової оболонки дванадцятипалої кишки.*

На підставі анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження та даних ультразвукового дослідження, пацієнту поставлено діагноз холедохолітіазу з механічною жовтяницею та проведено ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію, папілотомію; балонну екстракцію та лаваж.

У процесі втручання виявлено 16 конкрементів до 14 мм, всі видалені, проведено лаваж фурациліном

Через 5 діб проведено другу інтервенцію – повторну балонну ревізію, у ході якої виявлено розширення спільної жовчної протоки до 17 мм, видалено 2 конкременти до 6 мм та встановлено стент "pig-tail" 7 Fr. Через 7 діб після другої інтервенції стан пацієнта погіршився. Проведено планову третю ревізію жовчних шляхів: балонну екстракцію конкременту 6 мм; стентування розширеної до 18 мм спільної жовчної протоки (8 Fr, 80 мм)

Через 7 діб після втручання пацієнта в задовільному стані зі стабільною гемодинамікою виписано на амбулаторне лікування.

Ускладнення тривалої механічної жовтяниці: функціональна гепатаргія; ниркова дисфункція.

Рекомендована планова холецистектомія після нормалізації біохімічних показників крові.

CLINICAL CASE OF CHOLEDOCHOLITHIASIS WITH PROLONGED OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Skaletskyi M.V., Masna Z.Z., Lopushanska H.R.

Key words: *choledocholithiasis, obstructive jaundice, common bile duct, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, stenting.*

Choledocholithiasis is a complication in a significant proportion of patients with gallstone disease, with an estimated incidence of 8–16% among patients with symptomatic cholelithiasis. Choledocholithiasis with prolonged obstructive jaundice presents a significant diagnostic and therapeutic challenge. Delay in diagnosis and treatment may lead to complications of the hepatobiliary system,

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 53-58.

coagulation disorders, as well as secondary renal impairment. The article presents a description of the clinical course of the disease with multistage endoscopic intervention and postoperative complications.

***The aim of our study**: to examine a clinical case of a patient with choledocholithiasis and prolonged obstructive jaundice.*

***Case report**: Patient X, 58 years old, presented with complaints of jaundice of the skin and sclera, general weakness, itching, pain in the right hypochondrium and epigastrium.*

***Results and discussion**. At the time of admission, ultrasound examination revealed that the gallbladder was completely filled with calculi, the wall thickness was up to 7.5 mm, the common bile duct was dilated to 11.7 mm, and in the middle third a calculus measuring 10.5 mm was found. There were signs of mucosal edema of the duodenum.*

Based on anamnesis, physical examination, and ultrasound findings, the patient was diagnosed with choledocholithiasis with obstructive jaundice and underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography, papillotomy, balloon extraction, and lavage.

During the procedure, 16 calculi up to 14 mm were found and removed, and lavage with furacilin was performed.

Five days later, a second intervention was performed—a repeat balloon revision, during which dilatation of the common bile duct to 17 mm was revealed, two calculi up to 6 mm were removed, and a pig-tail stent (7 Fr) was placed.

Seven days after the second intervention, the patient's condition worsened. A scheduled third revision of the bile ducts was performed: balloon extraction of a 6 mm calculus and stenting of the common bile duct dilated to 18 mm (8 Fr, 80 mm).

Seven days after the intervention, the patient was discharged in satisfactory condition with stable hemodynamics for outpatient treatment.

Complications of prolonged obstructive jaundice: functional hepatic impairment; renal dysfunction.

Elective cholecystectomy is recommended after normalization of blood biochemical parameters.

Вступ. Холедохолітіаз (конкременти в жовчних протоках) є ускладненням у значної частини пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ), з оціночною частотою 8-16% серед пацієнтів із симптоматичною ЖКХ [1]. Стандартне лікування часто включає ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) для видалення конкрементів з спільної жовчної протоки з подальшою холецистектомією; як альтернатива все частіше застосовується одноетапна лапароскопічна ревізія спільної жовчної протоки (англ. Laparoscopic Common Bile Duct Exploration - LCBDE). Однак навіть після успішного видалення конкрементів за допомогою ЕРХПГ рецидив холедохолітіазу є поширеним явищем, на довгострокові його результати впливають численні фактори, а рідкісні форми захворювання можуть ускладнювати діагностику та лікування. Особливі групи населення, такі як люди літнього віку, пацієнти після холецистектомії, пацієнти з гемолітичними / автоімунними захворюваннями, створюють додаткові діагностичні виклики.

Результати численних досліджень та клінічних спостережень дають нове розуміння окреслених проблем. Систематичний огляд Kozyk et al. засвідчує, що приблизно у 12,6% пацієнтів виникають рецидиви конкрементів у жовчних протоках після первинної ліктоекстракції за допомогою ЕРХПГ (2), причому рецидиви спостерігаються у 4-30% досліджень [2]. Аналогічно, Konstantakis та ін. повідомили про 13,5% рецидивів протягом ~3 років [3]. Ці рецидиви можуть бути множинними; у дослідженні Konstantakis et al. майже третина рецидивів були повторними.

Різними авторами досліджено та визначено предиктори рецидиву, що включають як анатомічні, так і процедурні змінні. Розширена жовчна протока є одним із найсильніших предикторів: Kozyk et al. виявили, що діаметр спільної жовчної протоки (СЖП) ≥ 15 мм є найважливішим фактором ризику [2]. Konstantakis et al. аналогічно відзначили більший початковий розмір конкремента (у середньому 10,2 мм проти 7,2 мм при відсутності рецидиву, p=0,024) і більший діаметр СЖП (15,5 мм проти 12,0 мм, p=0,005) як значущі предиктори [3]. Ускладнене вилучення конкрементів (використання механічної літотрипсії, великі або вклинені конкременти) також було пов'язано з рецидивом [3]. Анатомія сосочка і динаміка сфінктера виявилися важливими факторами: глибоке розташування сосочка в дивертикулі дванадцятипалої кишки і залишкова дилатація спільної жовчної протоки були пов'язані з вищою частотою рецидивів у деяких дослідженнях [2]. Наявність конкрементів у жовчному міхурі або залишки кістозної протоки також

можуть сприяти виникненню пізнього рецидиву, особливо у випадку відсутності подальшої холецистектомії [3, 4]. На відміну від цього, вік пацієнта або кількість початкових конкрементів мають різний вплив – Konstantakis не виявив жодного впливу віку пацієнта або кількості конкрементів на частоту рецидивів [3].

Загалом ці дані свідчать про те, що анатомія жовчовивідних шляхів та розмір і кількість жовчних конкрементів, наявних у жовчних або панкреатичних протоках при індексній ЕРХПГ визначають довгостроковий ризик. На практиці пацієнти з помітно розширеними протоками або великими, вклиненими каменями повинні бути проконсультовані щодо ризику рецидиву і, можливо, підлягати ретельнішому спостереженню або радикальному хірургічному втручанню.

Більші та численні конкрементів можуть вимагати також більш складних методів або кількох сеансів ЕРХПГ для видалення.

Окрім поширених симптомів, у науковій медичній літературі знаходимо повідомлення про різноманітні незвичайні випадки. Описані рідкісні ускладнення, такі як вапняна жовч (збагачений кальцієм осад) та механічні ускладнення ЕРХПГ, а також випадки холедохолітіазу через десятиліття після холецистектомії. Наприклад, Ng B. повідомляє про пацієнта з холедохолітіазом через 40 років після холецистектомії [4], а Fahrenhorst-Jones et al. описали “синдром вапняної жовчі”, що ускладнює кам'яну хворобу [5]. Ці повідомлення підкреслюють широкий спектр біліарної патології.

Джерела літератури свідчать, що близько 10% пацієнтів, яким виконують холецистектомію з приводу каменів у жовчному міхурі, мають супутні камені жовчних проток [1]. Абсолютна захворюваність вища в популяціях з ендемічною жовчнокам'яною хворобою, і тенденції можуть зростати зі старінням населення. Li S et al. повідомляють про зростання загальної захворюваності жовчовивідних шляхів, не виділяючи специфічних тенденцій захворюваності на камені спільної жовчної протоки [6].

Подальшого вивчення потребують стратегії лікування: результати ретроспективних досліджень свідчать, що одноетапна операція (лапароскопічна холецистектомія з інтраопераційним дослідженням спільної жовчної протоки) досягає такої ж літоекстракції, як і багатоетапна ЕРХПГ, але зі значно меншою тривалістю перебування в стаціонарі [1].

Порівняльний аналіз висвітлює суттєві відмінності в лікуванні та результатах в різних умовах. Zouki et al. проаналізували 195 пацієнтів з холедохолітіазом: 80% з них виконали багатоетапну ЕРХПГ з подальшою холецистектомією, 12,8% – одноетапну комбіновану лапароскопію, а 7% – лише ЕРХПГ з метою паліативного втручання [1]. Слід зазначити, що середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі при одноетапному лікуванні (холецистектомія з лапароскопічним дослідженням спільної жовчної протоки) становила лише 3,6 дня порівняно з 8,1 дня при багатоетапному лікуванні, з порівнянними показниками успішності та ускладнень [1]. Таким чином, одноетапні підходи дозволяють суттєво скоротити тривалість госпіталізації пацієнтів.

Різні автори акцентують увагу на розбіжностях у наданні медичної допомоги пацієнтам в умовах різного проживання. Зокрема, у міських лікарнях виконують пропорційно більше ЕРХПГ, тоді як у сільських лікарнях більше покладаються на хірургічне втручання з інтраопераційним дослідженням спільної жовчної протоки через відсутність ендоскопії.

За даними Poulose BK, et al., у віддалених районах лише 25% сільських лікарень мають можливість проведення ЕРХПГ (порівняно з 35-44% у містах) [7]. Zouki et al. також зазначили, що в регіональних установах часто бракує спеціалістів-ендоскопістів, що надає перевагу хірургічному одномоментному лікуванню [1]. Смертність і основна захворюваність на холедохолітіаз, з урахуванням супутніх захворювань, не надто різняться між сільськими і міськими лікарнями, але моделі лікування (час проведення операції, використання ендоскопії) відрізняються [1, 7].

У пацієнтів із хронічною гемолітичною анемією (наприклад, серповидноклітинною) швидко утворюються пігментні камені. Останні педіатричні дані вказують на те, що 17% дітей, яким проводили ЕРХПГ, мали гемолітичні захворювання, і 72% з них мали камені в жовчних протоках за результатами ЕРХПГ[8].

Важливо, що стандартні дорослі критерії ризику холедохолітіазу погано працюють у пацієнтів з гемолітичною анемією: у когорті Томпсона понад 80% пацієнтів без каменів, тим не менш, відповідали критеріям “високого ризику” [8]. Таким чином, пацієнти з гемолітичною хворобою часто мають жовчні камені, але можуть не потребувати проведення ЕРХПГ при звичайних підходах. Це свідчить про необхідність застосування спеціальних протоколів (наприклад, використання ендосонографії або МРХПГ) у цій групі [8].

Холедохолітіаз з гігантськими конкрементами (~2 см) зустрічається нечасто, але є клінічно складним. Villegas-Coronado et al. повідомляють про конкременти великого розміру, видалені за допомогою відкритої ревізії спільної жовчної протоки. В одному випадку у пацієнта було більше десятка каменів розміром 1-2 см кожен; для їх видалення знадобилося хірургічне втручання за допомогою катетерів Фогарті [9]. Аналогічно, черезшкірні та ендоскопічні підходи можуть не працювати, якщо конкременти дуже великі або вклинені. Механічна літотрипсія може призвести до механічних травм: Gomes A. описує літотрипсію 20-міліметрового каменя у пацієнта з холедохолітіазом після шунтування шлунка за Ру, що призвело до розриву кошика Дорміа [10]. Зламаний кошик потребував хірургічного видалення. Такі випадки, хоч і рідкісні, але підкреслюють обмеження стандартних ендоскопічних інструментів в екстремальних випадках.

Порівняння хірургічного та ендоскопічного методів лікування засвідчує, що за наявності хірургічного досвіду можна надавати перевагу одномоментному хірургічному втручанню, особливо в регіонах, де відсутній швидкий доступ до ЕРХПГ. При цьому ЕРХПГ залишається широко використовуваним як перший крок у поетапному лікуванні, а в пацієнтів літнього віку або високого ризику ЕРХПГ є менш інвазивним методом [11].

Вік сам по собі не повинен перешкоджати остаточному рішенню щодо лікувальної стратегії. У пацієнтів віком ≥70 років Shelat et al. виявили, що LCBDE є доцільною та безпечною. У порівняльному аналізі відкритого та лапароскопічного дослідження спільної жовчної протоки в пацієнтів літнього віку лапароскопічна операція мала значно коротший термін перебування в лікарні (у середньому, 5,2 проти 11,7 днів) і нижчу частоту ускладнень (8,5% проти 38,2%) порівняно з відкритою операцією [12]. Загальна захворюваність становила ~30%, а смертність – лише 3-4%. Ці дані доводять, що у стабільних пацієнтів літнього віку лапароскопічні або малоінвазивні підходи дають хороші результати. У той же час, ЕРХПГ у людей літнього віку є безпечною і має низький рівень смертності, тому при виборі методу слід враховувати стан пацієнта і місцевий досвід.

Особливої уваги вимагають пацієнти із зміненою анатомією ділянки втручання (наприклад, шунтування шлунка Roux-en-Y), а також вагітні пацієнтки. Випадок, описаний Chen J et al. демонструє, що навіть під час вагітності можливе виконання комбінованої лапароскопічної холецистектомії з дослідженням спільної жовчної протоки [11]. У пацієнтів, що перенесли шунтування шлунка за Ру, альтернативою може бути подвійна балонна ентероскопія або лапароскопічна ЕРХПГ. При цьому всі автори наголошують, що кожна особлива група потребує адаптації методики та хірургічних підходів.

Мета дослідження – вивчити клінічний випадок пацієнта з холедохолітіазом з тривалою механічною жовтяницею.

Розглянуто клінічний випадок: Пацієнт Х, 58 років звернувся зі скаргами на жовтяницю шкіри та склер, загальну слабкість, свербіж, біль у правому підребер'ї та епігастрії

З анамнезу відомо, що **п**ацієнт хворіє понад 20 років – із часу виявлення жовчнокам'яної хвороби. За місяць до звернення був гострий напад болю, після чого при ультразвуковому обстеженні виявлено ознаки холедохолітіазу. Пацієнт госпіталізований для оперативного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Зі слів пацієнта – має супутнє захворювання – артеріальну гіпертензію без ознак серцевої недостатності.

На момент звернення, за даними ультразвукового обстеження, жовчний міхур повністю заповнений конкрементами, товщина стінки до 7,5 мм, спільна жовчна протока розширена до 11,7 мм, у середній третині – конкремент 10,5 мм. Виявлено ознаки набряку слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

Результати біохімічного аналізу крові: АлАТ – 150,2 U/L; АсАТ – 78,3 U/L; лужна фосфатаза – 220,2 U/L; загальний білірубін – 152,2 μmol/L; прямий білірубін – 121,4 μmol/L; креатинін – 105,2 μmol/L; панкреатична амілаза – 22,6 U/L; фібриноген – 3,75 г/л; INR – 1,26 На підставі анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження та даних ультразвукового дослідження, пацієнту поставлено діагноз холедохолітіазу з механічною жовтяницею та проведено ЕРХПГ, папілотомію; балонну екстракцію та лаваж.

У процесі втручання виявлено 16 конкрементів до 14 мм, всі видалені, проведено лаваж фурациліном.

Динаміка лабораторних показників: через добу після втручання білірубін загальний – 143,1 μmol/L, через 5 діб – 133,9 μmol/L, АлАТ – 104,6 U/L. На тлі повільного зниження рівня білірубіну збережені ознаки жовтяниці.

Через 5 діб проведено другу інтервенцію – повторну балонну ревізію, у ході якої виявлено розширення спільної жовчної протоки до 17 мм, видалено 2 конкременти до 6 мм та встановлено стент "pig-tail" 7 Fr Через дві доби білірубін загальний – 125,0 μmol/L; АлАТ – 69,6 U/L; АсАТ – 45,0 U/L

Через 7 діб після другої інтервенції стан пацієнта погіршився: зафіксовано **з**більшення жовтяниці, свербежу; білірубін загальний – 165,9 μmol/L; креатинін – 132,9 μmol/L; лужна фосфатаза – 257,5 U/L Проведено планову третю ревізію жовчних шляхів: балонну екстракцію конкремента 6 мм; стентування розширеної до 18 мм спільної жовчної протоки (8 Fr, 80 мм)

Упродовж післяопераційного періоду спостерігали звуження спільної жовчної протоки до 6 мм, без ознак обструкції (через 5 діб після втручання), зменшення свербежу, посвітління сечі.

Через 7 діб після втручання білірубін загальний – 103,5 μmol/L; креатинін – 81,9 μmol/L; АлАТ – 68,3 U/L; АсАТ – 38,6 U/L

Пацієнта в задовільному стані зі стабільною гемодинамікою виписано на амбулаторне лікування.

Ускладнення тривалої механічної жовтяниці: 1. функціональна гепатаргія (коагулопатія (INR зростання з 1,03 до 1,47); тривале підвищення трансаміназ (АсАТ до 78,3 U/L, АлАТ до 150,2 U/L); 2. ниркова дисфункція (гіперкреатинінемія (до 151,6 μmol/L); підвищення сечовини та сечової кислоти).

Рекомендації при виписці: дієта №5; консультація гастроентеролога та інфекціоніста; планова холецистектомія після нормалізації біохімічних показників крові.

Даний клінічний випадок ілюструє кілька ключових моментів у сучасному лікуванні холедохолітіазу. По-перше, рецидив після первинного ендоскопічної літоекстракції є досить поширеним явищем (10-15%), що виправдовує довготривале спостереження. Пацієнтів з виявленими факторами ризику (великі камені, розширені протоки, складна сфінктеротомія, періампулярні дивертикули) слід

поінформувати про цей ризик і, можливо, розглянути можливість застосування більш точних підходів (таких як рання холецистектомія або навіть хірургічне дослідження протоки), коли це можливо. Дані Kozyk et al. та Konstantakis et al. підтверджують, що "навантаження каменями" та анатомія протоки є основними детермінантами рецидиву [2, 3]. По-друге, вибір між ЕРХПГ і хірургічним втручанням може залежати від умов: у міських центрах із цілодобовою ЕРХПГ практичним є двоетапний підхід, тоді як у лікарнях з обмеженими ресурсами комбіноване лапароскопічне лікування (LCBDE) забезпечує еквівалентний результат з меншою тривалістю госпіталізацій [1, 7]. Результати клінічних досліджень підтверджують, що одноетапна хірургія може відповідати безпеці ендоскопії, скорочуючи при цьому термін перебування пацієнта у стаціонарі [1]. По-третє, клініцисти повинні бути уважними до нетипових ситуацій. Виявлення при візуалізації рентгенощільної жовчі (вапняної жовчі) або дуже великих конкрементів повинно спонукати до низького порогу хірургічного втручання [5]. Випадки після холецистектомії з жовтяницею можуть бути просто запізнілими проявами латентного холедохолітіазу. Нові ендоскопічні ускладнення (наприклад, защемлення кошика) вимагають планів дій у надзвичайних ситуаціях, включаючи хірургічне втручання [4].

Виклики залишаються. Багато посилань є ретроспективними або стосуються невеликих когорт, тому докази високого рівня, що порівнюють ЕРХПГ і хірургічне втручання в сучасній практиці, все ще розвиваються. Знаходять практичне застосування нові технології, наприклад, холангіоскопія, лазерна літотрипсія. Крім того, зберігається нерівність у наданні медичної допомоги: пацієнти з більш віддалених регіонів можуть не мати доступу до ЕРХПГ, а соціально-економічні фактори можуть впливати на те, хто отримає хірургічне втручання, а хто – ендоскопію. Необхідні подальші дослідження популяційних тенденцій (захворюваність у містах і селах) та результатів у спеціальних групах (наприклад, довготривале спостереження за пацієнтами з фоновими патологіями).

Таким чином, очевидно, що лікування холедохолітіазу має бути індивідуалізованим. ЕРХПГ залишається ефективним методом літоекстракції, але має пізні рецидиви [2]; такі фактори, як розмір конкрементів та анатомія спільної жовчної протоки , суттєво впливають на вибір лікувальної тактики. Одноетапна операція є безпечною альтернативою, яка може зменшити як кількість госпіталізацій, так і термін перебування в стаціонарі. Вузько вибіркові групи пацієнтів (вік, вагітність, супутні і фонові патології) потребують індивідуальних лікувальних стратегій. Виявлення та ідентифікація рідкісних ознак (вапняна жовч, камені, характерної структури) допоможуть об'єктивізувати діагноз. Таким чином, для об'єктивної діагностики та оптимального вибору лікувальної стратегії пацієнтів з холедохолітіазом цілком обґрунтованим є мультидисциплінарний підхід із залученням гастроентерологів, хірургів, радіологів та фахівців суміжних спеціальностей.

Висновки

1. Тривала обструкція спільної жовчної протоки може стати причиною гепато- та нефропатій, що вимагає поетапного ендоскопічного втручання та активної консервативної терапії.
2. Множинні камені жовчовивідних шляхів потребують повторних ендоскопічних втручань
3. Рання діагностика та моніторинг функції печінки й нирок мають ключове значення для запобігання розвитку незворотних ускладнень.
4. Оптимальний вибір лікувальної стратегії пацієнтів з холедохолітіазом вимагає мультидисциплінарного підходу із залученням фахівців різних спеціальностей.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення та удосконалення методів раннього виявлення ознак холедохолітіазу дозволить оптимізувати діагностичні стратегії та критерії ухвалення рішень щодо вибору лікувальної тактики, скорочення термінів госпіталізації та запобігання розвитку ускладнень у пацієнтів з даною патологією.

References

1. Zouki J, Sidhom D, Bindon R, Sidhu T, Chan E, Lyon M. Choledocholithiasis: A review of management and outcomes in a regional setting. Cureus. 2023;15(12):e50223. DOI: 10.7759/cureus.50223.
2. Kozyk M, Giri S, Harindranath S, Trivedi M, Strubchevska K, Barik RK, et al. Recurrence of common bile duct stones after endoscopic clearance and its predictors: A systematic review. DEN Open. 2023;4(1):e294. DOI: 10.1002/deo2.294.
3. Konstantakis C, Triantos C, Theopistos V, Theocharis G, Maroulis I, Diamantopoulou G, et al. Recurrence of choledocholithiasis following endoscopic bile duct clearance: Long term results and factors associated with recurrent bile duct stones. World J Gastrointest Endosc. 2017;9(1):26-33. DOI: 10.4253/wjge.v9.i1.26.
4. Ng B. Case report of choledocholithiasis 40 years post cholecystectomy. Radiol Case Rep. 2024;19(4):1589-91. DOI: 10.1016/j.radcr.2024.01.025.
5. Fahrenhorst-Jones T, Theodore JE, Aseervatham R. Lime and lithiasis: a case of choledocholithiasis complicated by limy bile. J Surg Case Rep. 2024;2024(4):rjae245. DOI: 10.1093/jscr/rjae245.
6. Li S, Guizzetti L, Ma C, Shaheen AA, Dixon E, Ball C, et al. Epidemiology and outcomes of choledocholithiasis and cholangitis in the United States: trends and urban-rural variations. BMC Gastroenterol. 2023;23(1):254. DOI: 10.1186/s12876-023-02868-3.
7. Poulose BK, Phillips S, Nealon W, Shelton J, Kummerow K, Penson D, et al. Choledocholithiasis management in rural America: health disparity or health opportunity? J Surg Res. 2011;170(2):214-9. DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.040.
8. Thompson J, Ruan W, Fishman DS, Giefer M, Kim KM, Martinez M, et al. Risk scores for choledocholithiasis perform poorly in patients with hemolytic diseases: a PEDI database report. Front Pediatr. 2025;13:1574462. DOI: 10.3389/fped.2025.1574462.
9. Villegas-Coronado L, Murillo-Espinoza J, Ortiz-Valles G, Villegas-Coronado D, Apodaca-Ponce A. Treatment of

choledocholithiasis with large stones through biliary tract exploration and instrumentation via a T-tube. Surg Gastroenterol Oncol. 2023;28(4):610.
10. Gomes A. A report of a rare case of choledocholithiasis complicated by proximal basket rod rupture requiring surgical intervention. Cureus. 2025;17(4):e82357. doi: 10.7759/cureus.82357.
11. Chen J, Zhang L, Zhang W, Zhao Z, Yu A, Li J, et al. Common bile duct exploration with choledochotomy and primary repair during pregnancy: case report. Front Med (Lausanne). 2025;12:1559568.
12. Shelat VG, Chia VJ, Low J. Common bile duct exploration in an elderly Asian population. Int Surg. 2015;100(2):261-7. DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00168.1.

Відомості про авторів
Скалецький М.В. – лікар-інтерн хірургічного відділення №3, КНП ЛОР "Львівська обласна клінічна лікарня" м. Львів, Україна; https://orcid.org/0009-0008-8092-214X
Масна З.З. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; https://orcid.org/0000-0003-2057-7061.
Лопушанська Г.Р. – лікар-хірург хірургічного відділення №3, КНП ЛОР "Львівська обласна клінічна лікарня" м. Львів, Україна; https://orcid.org/0009-0000-6754-1125

Information about the authors
Skaletskyi M.V. – doctor-intern at the Surgical Department No. 3 ‘Lviv Regional Clinical Hospital’ https://orcid.org/0009-0008-8092-214X
Masna Z.Z. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-2057-7061.
Lopushanska H.R. – surgeon, Surgical Department No. 3, Lviv Regional Clinical Hospital. lhttps://orcid.org/0009-0000-6754-1125

Дата першого надходження рукопису до видання: 02.07.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 14.07.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Шерстюк С.О., Гафт К.Л., Наконечна С.А., Зотова А.Б., Храмова Т.О., Панов С.І., Сидоренко Р.В., 2025

УДК 616.367-006.6-02:616.33-006.6]-036.1-07-089.87 Original research

РАК ФАТЕРОВА СОСКА У ХВОРОГО НА РАК ШЛУНКА: ЗВІТ ПРО ВИПАДОК

Гринчук Ф.В.[1], Гринчук Ф.Ф.[2]

[1]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
[2]ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: *рак Фатерова соска; рак шлунка; аденокарцинома; холангіт; механічна жовтяниця; гепатикостомія; панкреатодуоденектомія.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 59-62.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.9*

E-mail: *fedir.grynchuk@bsmu.edu.ua*

Резюме. *Рак Фатерова соска – рідкісне, але клінічно значуще захворювання. У літературі описані лише поодинокі випадки послідовного раку Фатерова соска у пацієнтів, які раніше лікувалися від раку шлунка.*
Мета дослідження *– представити випадок послідовного раку Фатерова соска у пацієнта, що переніс операцію з приводу раку шлунка.*
Матеріал і методи. *Проведено огляд літератури. Клінічні дані отримано з медичних карт пацієнта з гістологічно верифікованою аденокарциномою Фатерова соска. Інформація включала лабораторні дослідження, діагностичну візуалізацію, хірургічні висновки, методи лікування та результати.*
Результати дослідження. *Чоловік, 69 р., госпіталізований із симптомами гострого холангіту і механічної жовтяниці. П'ятьма роками раніше йому було проведено субтотальну гастректомію з приводу раку шлунка (стадія pT4N2M0). Лабораторні показники при госпіталізації включали лейкоцитоз (11,8 × 10⁹/л) і гіпербілірубінемію (загальний 369 мкмоль/л; прямий 288 мкмоль/л). Ультразвукове дослідження виявило розширення внутрішньо- та позапечінкових жовчних проток, збільшення голівки підшлункової залози і розширення Вірсунгової протоки. Ендоскопія кукси шлунка не виявила патологічних змін. Консервативне лікування було невдалим, і пацієнту проведено операцію. Інтраопераційно виявлено пухлину Фатерова соска, гнійний холангіт, механічну жовтяницю. Ознак рецидиву раку шлунка не виявлено. Проведено гепатикостомію, а через місяць – панкреатодуоденектомію. Остаточний діагноз – аденокарцинома Фатерова соска, стадія pT3N0M0. Післяопераційний перебіг пройшов без ускладнень. Згодом пацієнт отримував хіміотерапію згідно з чинними рекомендаціями. Протягом дворічного періоду спостереження серйозних скарг не було. Однак, через два роки, сонографія виявила одиничний метастаз у печінці розміром до 4 см. Пацієнт відмовився від подальшого лікування.*
Висновки. *Ми описуємо рідкісний випадок послідовного раку Фатерова соска після раку шлунка. З огляду на відсутність чітких рекомендацій щодо спостереження та раннього виявлення у таких пацієнтів, необхідний індивідуальний підхід до подальшого спостереження та лікування.*

CANCER OF THE PAPILLA VATERI IN A PATIENT WITH GASTRIC CANCER: A CASE REPORT

Grynchuk F.V., Grynchuk F.F.

Key words: *papilla Vateri cancer; gastric cancer; adenocarcinoma; cholangitis; obstructive jaundice; hepaticostomy; pancreaticoduodenectomy.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 59-62.

Resume. *Cancer of the Papilla Vateri is a rare but clinically significant condition. Only individual cases of sequential cancer of the papilla of Vater occurring in patients previously treated for gastric cancer have been reported in the literature.*
The aim of the study *to present a case of sequential cancer of the papilla Vateri in a patient who had undergone surgery for gastric cancer.*
Materials and methods. *A review of the literature was conducted. Clinical data were obtained from the medical records of a patient with histologically verified adenocarcinoma of the papilla Vateri. Information analyzed included laboratory tests, diagnostic imaging, surgical findings, treatment methods, and outcomes.*
Results. *A 69-year-old man was admitted with symptoms of acute cholangitis and obstructive jaundice. Five years earlier, he had undergone subtotal gastrectomy for gastric cancer (staged as pT4N2M0). Laboratory findings on admission*

included leukocytosis (11.8 × 10⁹/L) and hyperbilirubinemia (total 369 μmol/L; direct 288 μmol/L). Ultrasound examination revealed dilatation of the intrahepatic and extrahepatic bile ducts, enlargement of the pancreatic head, and dilatation of the Wirsung duct. Conservative management was unsuccessful, and the patient underwent surgery. Intraoperatively, a tumor of the papilla Vateri was identified, along with purulent cholangitis and obstructive jaundice. No evidence of recurrent gastric cancer was found. Hepaticostomy was performed, followed one month later by pancreatoduodenectomy. The final diagnosis was adenocarcinoma of the papilla Vateri, staged as pT3N0M0. The postoperative course was uneventful. The patient subsequently received chemotherapy according to current guidelines. During a two-year follow-up period, he remained free of major complaints. However, after two years, sonography revealed a solitary liver metastasis measuring up to 4 cm. The patient declined further treatment.

Conclusions. *We describe a rare case of sequential cancer of the papilla Vateri following gastric cancer. Given the lack of clear recommendations for surveillance and early detection in such patients, an individualized approach to follow-up and management is warranted.*

Вступ. Захворюваність на рак є глобальною світовою проблемою, оскільки ця патологія є однією з провідних причин смертності [1]. Одним із найпоширеніших є рак шлунка, який за частотою посідає п'яте-сьоме місце серед інших локалізацій, залежно від регіону [2]. Натомість рак Фатерова соска є досить рідкісною, проте, клінічно значущою патологією, яка, зокрема, є третьою провідною причиною смертей від раку в західному світі [3].

Водночас, усе частіше трапляються випадки множинних локалізацій раку, частоту яких наразі оцінюють на рівні 1,3-5,8% [4]. Такі множинні ураження поділяють на одночасні (синхронні) і послідовні (метахронні), коли вторинна пухлина виникає через певний час після лікування первинної [4,5]. Поєднання пухлинних уражень є досить різноманітним, а частоту можливих комбінацій автори оцінюють досить по-різному [5]. Зокрема, частими є повідомлення про синхронні і метахронні варіанти раку шлунка, поєднаного з раком товстої кишки, підшлункової залози, стравоходу тощо [6-8]. Синхронний рак Фатерова соска описують за ураження жовчовивідної системи, ободової кишки, легень [9-12]. Метахронний рак Фатерова соска виявляють у хворих на рак стравоходу, печінки, нирки [13-15]. Надзвичайно рідкісним є виникнення такого ураження у хворих на рак шлунка [16]. Отож, з огляду на рідкісність раку Фатерова соска загалом, а метахронного зокрема, цікавим, на нашу думку, буде представлення такого клінічного спостереження.

Мета дослідження – представити випадок послідовного раку Фатерова соска у пацієнта, що переніс операцію з приводу раку шлунка.

Матеріал і методи. Проведений аналіз літератури, представлені дані з медичної документації пацієнта (лабораторні обстеження, візуалізаційні методи діагностики, описи операцій, методи лікування, результати лікування) з верифікованим раком Фатерова соска, що перебував на лікуванні у хірургічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

Представлене дослідження проведено згідно з етичними рекомендаціями щодо медичних досліджень. Формальне етичне схвалення не було потрібне через ретроспективний характер дослідження і використання анонімних даних пацієнта. Інформована згода пацієнта на діагностичні й лікувальні процедури отримана після надання йому вичерпної інформації про ці процедури і потенційні результати, що засвідчено в медичній документації. Інформовану згоду на публікацію не було отримано, оскільки представлені дані є анонімними.

Результати дослідження та їх обговорення. Чоловік, 69 р., надійшов зі скаргами на пожовтіння шкіри і склер, знебарвлення калу, збільшення температури тіла до 38^0C. Означені скарги турбували протягом чотирьох днів.

П'ятьма роками раніше йому була виконана субтотальна резекція шлунка за Von Hacker з приводу раку. Пухлина локалізувалася в пілоричному відділі, у проєкції пухлини були три лімфовузли за ходом правої шлунково-сальникової артерії (помірно диференційована аденокарцинома з проростанням всіх шарів, метастази в лімфовузлах) pT4N2M0. Після операції хворий отримав курс хіміотерапії згідно з чинними настановами. Контрольні обстеження не виявили ознак рецидиву і метастазування.

Фізикальним обстеженням виявлено: шкіра і слизові жовтого забарвлення; живіт болючий у правому підребер'ї; в ампулі прямої кишки ахолічний кал. Лабораторні дані: лейкоцити $11{,}8\times10^9$/л, загальний білірубін 369 мкмоль/л (прямий – 288 мкмоль/л). Ультрасонографія продемонструвала розширення внутрішньо- і позапечінкових (12 мм) жовчних проток, збільшення голівки підшлункової залози, розширення Вірсунгової протоки (5 мм). Ендоскопічним обстеженням виявлена відсутність органічних змін кукси шлунка. Встановлений діагноз: стриктура позапечінкових жовчних проток, механічна жовтяниця. Хворому призначено консервативне лікування (інфузійна терапія, спазмолітики, антибіотики), яке не дало ефекту. Стан погіршився, наросли болі, температура, через що вирішено виконати хірургічне втручання. Під час операції

виявлено, що печінка однорідна, субкапсулярні жовчні протоки розширені; кукса шлунка м'яка, рухома; петлі тонкої кишки, що утворюють гастроентеро- і ентероентеро- анастомози не змінені; кукса дванадцятипалої кишки м'яка; жовчний міхур 8х6 см, стінки ущільнені; спільна печінкова протока розширена до 3 см; гепатодуоденальна зв'язка набрякла, інфільтрована; у голівці підшлункової залози в проєкції Фатерова соска пальпується щільна, рухома пухлина, діаметром до 3 см, навколо пухлини збільшені до 1-2 см, м'які, рухомі лімфовузли, один з яких взятий на дослідження; пальці змикаються позаду пухлини; хвіст і тіло залози не змінені.

Проведена пункція спільної печінкової протоки, отримана застійна жовч з гноєм. Виставлений діагноз: пухлина Фатерова соска, гнійний холангіт. З огляду на ознаки операбельності пухлини, наявність гнійного холангіту, високі показники вмісту білірубіну, операцію вирішено закінчити гепатикостомією. Через розріз стінки в просвіт спільної печінкової протоки заведена трубка, вільний кінець якої виведений назовні. Післяопераційний період без ускладнень. Патогістологічний висновок: лімфовузол, реактивний синус-гістіоцитоз. Хворий був виписаний на амбулаторне лікування з рекомендаціями проведення радикальної операції.

Через місяць хворий був госпіталізований. Фізикальне, лабораторне обстеження не виявило суттєвих змін. Візуалізаційні методи продемонстрували відсутність ознак метастазування. Під час операції виявлено, що пухлина операбельна, лімфовузли навколо пухлини не визначаються. Виконана панкреатодуоденектомія. Макропрепарат: у ділянці Фатерова соска щільна пухлина до 4 см у діаметрі, на розрізі тканина білого кольору, хрящоподібна. Патогістологічний висновок: помірно диференційована аденокарцинома Фатерова соска з проростанням усіх шарів дванадцятипалої кишки і підшлункової залози. Діагноз після операції: рак Фатерова соска pT3N0M0. Післяопераційний перебіг без ускладнень. Після виписки хворий отримав курс хіміотерапії згідно з чинними настановами.

Протягом спостереження за хворим після операції скарг на значні порушення здоров'я не було. Через два роки під час сонографічного обстеження виявлені ознаки одиничного метастазу в печінку діаметром до 4 см. Від подальшого лікування хворий відмовився.

Представлене спостереження демонструє розвиток метахронного раку Фатерова соска у хворого, раніше пролікованого з приводу раку шлунка. Вважають, що перший подібний випадок описаний у 1968 р. [17]. Eriguchi N., et al. описали 5 випадків метахронного раку, серед яких первинний рак шлунка був у одного хворого [18]. По одному випадку представили Ozeki Y., et al. [19], Akiyama N., et al. [20], Yildirim M., et al. [17]. У трьох хворих рак Фатерого соска виявлений в період 1-4 роки після лікування первинного раку, у двох – через 5 і 6 років. У деяких роботах згадують про подібні випадки, але без достатньо детальних характеристик пацієнтів.

Здебільше, метахронні пухлини виявляють під час обстежень [4], натомість рак Фатерова соска – за клінічними проявами [3,20], як і в представленому випадку. Лікування таких хворих полягає у папілектомії або панкреатодуоденектомії, залежно від поширення процесу [3,5,21]. Загальновизнано, що саме панкреатодуоденектомія є основним методом [3].

Оскільки переважна більшість хворих звертається з приводу жовтяниці, у разі збільшення вмісту загального білірубіну понад 250 мкмоль/л, а також за наявності холангіту, рекомендованим першим етапом лікування є біліарна декомпресія шляхом ендоскопічного або черезпечінкового стентування холедоха [3,21-23]. У представленому випадку ендоскопічне стентування унеможливлювалося через попередню резекцію шлунка з гастроентероанастомозом на довгій петлі, отож пройти ендоскопом у дванадцятипалу кишку не вдалося. Можливостей для проведення черезпечінкового дренування холедоха на час надходження хворого, у нашій клініці не було, тому на цьому етапі вимушено була виконана відкрита операція. Наступний радикальний етап лікування відповідав сучасним рекомендаціям [3,13,23].

Питання причин розвитку метахронних пухлин, як і раку загалом, залишається відкритим. Деякі з таких пухлин можуть бути метастатичними, що, втім, здебільше, виникає в ранній період після лікування первинної пухлини. Низка авторів зазначають наявність генетичної схильності [24]. З огляду на віддалений термін розвитку, не можна виключити, що в описаного хворого саме це й було причиною розвитку раку Фатерова соска. Попри це, зважаючи на те, що верифікований гістологічний тип обох виявлених пухлин був однаковим, не можна також виключити розвиток вторинного раку, що, зокрема, описано в літературі у ще більш віддалені терміни [15].

Висновок. Ми повідомляємо про рідкісний випадок послідовного раку Фатерова соска. Для таких пацієнтів немає чітких рекомендацій щодо спостереження і раннього виявлення, тому слід застосовувати індивідуальний підхід.

Перспективи подальших досліджень. Збір і систематизація даних для пошуку методів прогнозування і раннього діагностування метахронних злоякісних пухлин.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів, зокрема, фінансових, особистісних чи інших, що могли би вплинути на представлене дослідження і його результати.

Фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

References

1. Schwartz SM. Epidemiology of Cancer. Clin Chem. 2024;70(1):140-9. DOI: 10.1093/clinchem/hvad202.
2. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-20. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.

3. Walter D, Schnitzbauer AA, Schulze F, Trojan J. The Diagnosis and Treatment of Ampullary Carcinoma. Dtsch Arztebl Int. 2023;120(43):729-35. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0195.
4. Pan SY, Huang CP, Chen WC. Synchronous/Metachronous Multiple Primary Malignancies: Review of Associated Risk Factors. Diagnostics (Basel). 2022;12(8):1940. DOI: 10.3390/diagnostics12081940.
5. Tanjak P, Suktitipat B, Vorasan N, Juengwiwattanakitti P, Thiengtrong B, Songjang C, et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. BMC Cancer. 2021;21(1):1045. DOI: 10.1186/s12885-021-08766-9.
6. Ebihara M, Fujisawa K, Haruta S, Uruga H, Ueno M. Laparoscopic Radical Total Gastrectomy and Pancreatosplenectomy for Synchronous Cancer of the Stomach and Pancreas. Cureus. 2024;16(3):e55927. DOI: 10.7759/cureus.55927.
7. Hirao M, Katada C, Yokoyama T, Yano T, Suzuki H, Furue Y, et al. Metachronous primary gastric cancer after endoscopic resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Gastric Cancer. 2023;26(6):988-1001. DOI: 10.1007/s10120-023-01413-1.
8. Azer SA. Dual primary gastric and colorectal cancer: The known hereditary causes and underlying mechanisms. World J Gastrointest Oncol. 2024;16(6):2264-70. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i6.2264.
9. Passoni S, Yamaguchi T, Uldry E, Melloul E, Halkic N, Cristaudi A. Triple cancer of gallbladder, common bile duct and papilla of Vater: Report of a case and review of literature. Int J Surg Case Rep. 2021;89:106469. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106469.
10. Yamamoto K, Ishimori T, Okada T, Sasaki T, Mikajiri Y, Terashima T, et al. A Case of Double Cancers of the Gallbladder and Duodenal Papilla. Gan To Kagaku Ryoho. 2025;52(6):479-82.
11. Karayiannakis AJ, Kakolyris S, Kouklakis G, Xenidis N, Bolanaki H, Tsalikidis C, et al. Synchronous carcinoma of the ampulla of vater and colon cancer. Case Rep Gastroenterol. 2011;5(2):301-7. DOI: 10.1159/000329344.
12. Tamura K, Takamori S, Hayashi A, Miwa K, Fukunaga M, Maeshiro K, et al. Resection of synchronous lung and Vater's papilla cancer. Kurume Med J. 2003;50(3-4):143-6. DOI: 10.2739/kurumemedj.50.143.
13. Nagano Y, Sekido H, Matsuoi K, Ohtsuki K, Gorai K, Kunisaki C, et al. Successful pancreatoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater after esophagectomy with remnant gastrectomy. Hepatogastroenterology. 2005;52(63):933-5.
14. Komori S, Kawai M, Nitta T, Murase Y, Matsumoto K, Shinoda C, et al. A case of carcinoma of the papilla of Vater in a young man after subtotal colectomy for familial adenomatous polyposis. World J Surg Oncol. 2016;14(1):47. DOI: 10.1186/s12957-016-0806-8.
15. Tanaka H, Komori S, Suetsugu T, Iwata Y, Watanabe T, Tanaka C, et al. Concomitant pancreatic and duodenal metastases 12 years after nephrectomy for renal cell carcinoma: a case report. J Surg Case Rep. 2024;2024(5):rjae276. DOI: 10.1093/jscr/rjae276.
16. Yildirim M, Oymaci E, Ucar AD, Tan S. Post-Metachronous Cancer of the Ampulla of Vater after Gastric Cancer Surgery: An Overview. Journal of the Dow University of Health Sciences (JDUHS). 2022;16(3):145-50. https://doi.org/10.36570/jduhs.2022.3.1659
17. Yoshizumi M, Sato T, Kunii Y, Kamata T. Case of metachronous double cancer in the papilla Vateri and the stomach with an interesting clinical course. Gan No Rinsho. 1968;14(9):816-9.
18. Eriguchi N, Aoyagi S, Tamae T, Nishimura K, Hamada S, Kawabata M, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater associated with other organ malignancies. Kurume Med J. 2001;48(4):255-9. DOI: 10.2739/kurumemedj.48.255.
19. Ozeki Y, Onitsuka A, Hayashi M, Hirose M, Shimokawa K. Metachronous double cancer of the stomach and papilla of Vater – a case report. J Jap Pract Surg Soc. 1988;49:310-5.
20. Akiyama N, Ishizaki M, Tanaka S, Fujita K. A case of familial adenomatous polyposis associated with multiple colon cancers, early gastric cancer and cancer of the major papilla. Nippon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (J Japan Surg Assoc). 2000;61:161-7. DOI: 10.3919/JJSA.61.1613.
21. Giehl-Brown E, Weitz J, Distler M. Ampullary Carcinoma-prognostic and Therapeutical Contrast to Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Zentralbl Chir. 2022;147(2):160-67. DOI: 10.1055/a-1775-9024.
22. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(11):987-1002. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.009.
23. Chiorean EG, Chiaro MD, Tempero MA, Malafa MP, Benson AB, Cardin DB, et al. Ampullary Adenocarcinoma, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(7):753-82. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0034.
24. Shevach JW, Xu J, Snyder N, Wei J, Shi Z, Tran H, et al. Established Cancer Predisposition Genes in Single and Multiple Cancer Diagnoses. JAMA Oncol. 2025:28:e252879. DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.2879.

Відомості про авторів
Гринчук Федір Васильович – д-р мед. наук, професор, професор кафедри хірургії № 1, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна, https://orcid.org/0009-0002-2187-3997
Гринчук Федір Федорович – лікар-хірург, хірургічне відділення, Чернівецька обласна клінічна лікарня, м. Чернівці, Україна,

Information about authors
Grynchuk Fedir Vasyliovych – MD, PhD, DSci, Professor, Department of Surgery No. 1, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, https://orcid.org/0009-0002-2187-3997
Grynchuk Fedir Fedorovych – MD, Surgeon, Department of Surgery, Chernivtsi Regional Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine, https://orcid.org/0000-0002-7482-442X

Дата першого надходження рукопису до видання: 26.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 09.09.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Гринчук Ф.В., Гринчук Ф.Ф., 2025

УДК 616.127-005.4-071-072.7-612.172.4 Original research

ОЦІНКА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНИХ ЗМІН У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: ВПЛИВ В-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ І БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

Тащук В.К., Аль Салама М.В.О., Балан А.Р., Амеліна Т.М.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, β-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, кількісна оцінка ЕКГ.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 63-68.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.9*

E-mail: *vtashchuk@ukr.net*
dr_mws700@yahoo.com
balan.anastasiia.med@bsmu.edu.ua
amelinatania@gmail.com

Резюме. Мета роботи *– об'єктивізувати зміни електрокардіографічних параметрів у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) та артеріальною гіпертензією (АГ) до і після терапії β-адреноблокаторами (β-АБ) і блокаторами кальцієвих каналів (БКК).*

Матеріал і методи

Обстежено 60 пацієнтів із хронічною ІХС та АГ, яких розподілено на дві групи: групу з β-АБ (n=30) та групу з БКК (n=30). Електрокардіографічне обстеження проводили до початку лікування та через 4 тижні терапії. Оцінювали інтервали PQ, QRS, QT, амплітуду зубців P і T, параметри реполяризації (TpTe, QTc) та їх дисперсію, частоту серцевих скорочень (ЧСС), рівень артеріального тиску (систолічний/діастолічний — САТ/ДАТ), показники ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), високої щільності (ЛПВЩ)), рівень сечової кислоти (СК), а також фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) за даними ехокардіографії.

Результати. *Терапія β-АБ і БКК сприяла достовірним змінам ЧСС, рівня артеріального тиску, показників ЗХС, ЛПНЩ, СК та зростанню рівня ЛПВЩ. ФВЛШ залишалася стабільною з тенденцією до покращення. ЕКГ-аналіз виявив позитивну динаміку: скорочення QTc і TpTe, зменшення дисперсії реполяризації та стабілізацію електричної активності міокарда. β-АБ продемонстрували більш виражений вплив на зниження симпатичної активності, сповільнення AV-провідності та корекцію аритмогенних показників. БКК більш ефективно знижували систолічний артеріальний тиск і покращували показники ліпідного обміну. Обидві терапевтичні стратегії забезпечили оптимізацію електрофізіологічних характеристик у пацієнтів із поєднаною патологією.*

Висновок. *Застосування β-АБ і БКК у хворих на ІХС та АГ сприяє покращенню гемодинамічних показників, нормалізації ліпідного профілю, зниженню рівня СК та зменшенню проявів електричної нестабільності міокарда (QTc, TpTe, дисперсія реполяризації) з більш вираженим позитивним ефектом при терапії β-АБ.*

ASSESSMENT OF ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION: IMPACT OF B-ADRENOBLOCKERS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

Tashchuk V.K., Al Salama M.W.O., Balan A.R., Amelina T.M.

Key words: *ischemic heart disease, β-blockers, calcium channel blockers, electrocardiography.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 63-68.

Resume. Objective of the study *– to objectify changes in electrocardiographic parameters in patients with ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (AH) before and after therapy with β-blockers (BB) and calcium channel blockers (CCB).*

Materials and Methods. *Sixty patients with chronic IHD and AH were examined and divided into two groups: BB (n=30) and CCB (n=30). Electrocardiography was performed before treatment and after 4 weeks. The following parameters were assessed: PQ, QRS, QT intervals; amplitudes of P and T waves; repolarization indices (TpTe, QTc) and their dispersion; heart rate (HR); blood pressure (SBP/DBP); total cholesterol (TC); LDL and HDL cholesterol; uric acid (UA); and left ventricular ejection fraction (LVEF) by echocardiography.*

Results. *Therapy with BB and CCB resulted in significant reductions in HR, blood pressure, TC, LDL, and UA levels, along with an increase in HDL cholesterol. LVEF remained stable with a slight improvement trend. ECG analysis revealed favorable dynamics: QTc and TpTe shortening, reduced repolarization dispersion, and stabilization of myocardial electrical activity. BB demonstrated a stronger effect in reducing sympathetic activity, slowing AV conduction, and correcting arrhythmogenic parameters, whereas CCB were more effective in lowering systolic blood pressure and improving lipid metabolism. Both treatment strategies optimized electrophysiological characteristics in patients with combined pathology.*

Conclusions. *In patients with IHD and AH, BB and CCB therapy improved hemodynamic parameters, normalized lipid profile, reduced UA levels, and decreased indices of myocardial electrical instability (QTc, TpTe, repolarization dispersion), with BB showing the most pronounced antiarrhythmic effect.*

Вступ. Серцево-судинні захворювання залишаються однією з провідних причин інвалідності та смертності у світі, що підкреслює нагальну потребу в постійному вдосконаленні стратегій лікування та моніторингу [1]. Особливу увагу привертає фармакологічна корекція порушень ритму та електричної активності міокарда за допомогою β-АБ і БКК [2]. Ці класи препаратів відрізняються механізмами дії, що зумовлює можливі відмінності їх впливу на кардіоелектричні параметри, зокрема тривалість інтервалів ЕКГ, амплітуди зубців та дисперсію реполяризації. На сучасному етапі електрокардіографічні маркери, такі як скорегований інтервал QT (QTc), TpTe, тривалість комплексу QRS та амплітуди хвиль P, R/S і T, розглядаються як важливі інструменти оцінки функціонального стану міокарда та ризику аритмогенних ускладнень [3, 4, 5]. Порівняльний аналіз цих показників до і після терапії дозволяє об'єктивно оцінити її ефективність і безпеку, сприяючи оптимізації лікування пацієнтів з ІХС та АГ.

Мета дослідження

Об'єктивізувати зміни електрокардіографічних параметрів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією до та після терапії β-адреноблокаторами і блокаторами кальцієвих каналів.

Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 60 хворих із встановленим діагнозом ІХС та АГ, які проходили лікування в спеціалізованому кардіологічному відділенні. Всім хворим виконано електрокардіографію в 12 відведеннях до і після лікування, що включало призначення статинів, аспірину, інгібіторів АПФ, та в розподілі на дві групи – за використання β-АБ (30 хворих) і БКК (30 хворих). Аналізу піддано параметри ЕКГ з оцінкою змін таких показників, як амплітуда та площа зубців P, інтервали PQ, тривалість комплексу QRS, параметри реполяризації (TpTe, QTc) та їх дисперсія, з метою встановлення особливостей впливу кожної групи препаратів на електричну активність міокарда. Окрім цього, оцінювали загальні клініко-біохімічні показники: ЧСС, САТ/ДАТ, ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, СК, ФВЛШ за ехокардіографії.

Дослідження відповідало Гельсінській декларації, затверджене локальним етичним комітетом. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду. Критерії включення у дослідження: вік 40–65 років, стабільна форма ІХС та АГ II ступеня, критерії виключення: аритмії, фібриляція передсердь, тяжкі супутні хронічні захворювання (ниркова недостатність, онкопатологія), порушення провідності.

Статистичну обробку даних здійснено з використанням електронних таблиць Microsoft Excel із застосуванням параметричних та непараметричних методів зіставлення. У разі нормального розподілу використовували t-критерій Стьюдента; дані подано у форматі: середнє значення (M) ± похибка середнього (m), при ненормальному розподілі застосовано критерій Манна- Уїтні. Критичний рівень статистичної значущості визначено при $p<0,05$, а тенденцію – при $p<0,1$.

Результати дослідження та їх обговорення

Після курсу терапії (статини, аспірин, інгібітори АПФ та β-АБ або БКК) в обох групах (табл. 1) відзначено достовірне зниження ЧСС (з 84,73 ± 2,00 до 78,23 ± 1,77 уд/хв, $p<0,05$), що свідчить про нормалізацію автономного тонусу серця та зниження симпатичної активності. Визначене зниження САТ (з 170,15 ± 1,05 до 151,70 ± 1,14 мм рт.ст. (↓10,8%), $p<0,001$) і ДАТ (з 89,63 ± 1,30 до 84,93 ± 0,94 мм рт.ст. (↓5,2%), $p<0,01$) свідчить про ефективну антигіпертензивну дію призначеної терапії. Досягнуте суттєве зниження ЗХС на 26,2% (з 5,99 ± 0,14 до 4,42 ± 0,11 ммоль/л, $p<0,001$) та ЛПНЩ на 28,3% (з 3,82 ± 0,11 до 2,74 ± 0,10 ммоль/л, $p<0,001$), а також підвищення ЛПВЩ на 61,7% (з 1,20 ± 0,05 до 1,94 ± 0,06 ммоль/л, $p<0,001$) є клінічно значущим результатом у запобіганні атеросклеротичним ураженням. Показник СК продемонстрував тенденцію до зменшення на 5,3% (з 412,11 до 390,29 мкмоль/л, $p>0,1$), що також позитивно свідчить про зниження ризику метаболічних порушень та гіперурикемії і моделює потенційне зниження ризику запальних реакцій у судинах, покращення пуринового обміну, можливо як ефект нормалізації артеріального тиску або впливу лікарських засобів. ФВЛШ залишалась стабільною, з незначним позитивним зрушенням (на +0,53%, $p>0,1$),

зберігаючи насосну функцію міокарда на стабільному рівні, як наведено в таблиці 1.

Отже, у результаті проведеного лікування у пацієнтів зафіксовано достовірні позитивні зміни основних гемодинамічних і метаболічних параметрів.

Подальшому аналізу піддано вплив β-АБ і БКК на клінічні показники (табл. 2 і 3). У випадку використання β-АБ (табл. 2) зареєстровано помітне зменшення ЧСС (−13,2%, p<0,005), зниження АТ, особливо систолічного (−7,3%, p<0,001), що свідчить про антигіпертензивний ефект. Доведено поліпшення ліпідного профілю – відбувається зниження ЗХС (−24,8%, p<0,001) та ЛПНЩ (−28,6%, p<0,001) з одночасним зростанням ЛПВЩ (+66,9%, p<0,001). Відзначена тенденція до зменшення сечової кислоти (−6,5%, p>0,1), що свідчить про потенційно позитивний судинний вплив, однак ФВЛШ збільшилась незначно (+0,7%, p>0,5).

За призначення БКК (табл. 3) зареєстровано незначне зменшення ЧСС (−2,1%, p>0,5), зменшення АТ, як систолічного (−14,3%, p<0,001), так і діастолічного (−6,3%, p<0,005), оптимізація ліпідного профілю за зниження ЗХС (−27,7%, p<0,001) та ЛПНЩ (-28,3%, p<0,001), збільшення ЛПВЩ (+55,4%, p<0,001). Зберігалася зазначена тенденція до зменшення СК (−4,1%, p>0,2) і незначного позитивного зрушення ФВЛШ (+1,2%, p>0,5).

Отже, зіставлення таблиць 2 і 3 свідчить, що β-АБ сильніше впливають на ЧСС, БКК демонструють яскравіше зниження САТ і ДАТ, обидві групи позитивно впливають на ліпідний профіль, демонструють тенденцію до позитивного спрямування СК та ФВЛШ.

Подальший аналіз стосувався кількісних показників ЕКГ-динаміки на фоні лікування (табл. 4).

Аналіз змін ЕКГ-показників свідчив, що амплітуда та площа зубців Р демонстрували незначні коливання у всіх групах. У пацієнтів після терапії β-АБ спостерігалося незначне підвищення амплітуди Р1 та Р2, що може вказувати на посилення синусового імпульсу. Цікавим фактом є достовірне зменшення дисперсії зубця Р1 за використання β-АБ (з 35,67 ± 3,10 до 24,37 ± 2,86 мс, p<0,01) при тенденції до зменшення із застосуванням БКК (з 30,00 ± 2,80 до 22,53 ± 3,52 мс, p>0,1). Інтервал PQ збільшився після лікування, як у β-АБ-групі (з 152,67 ± 3,52 до 172,00 ± 3,54 мс, p<0,001),

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників за призначеного лікування

Показник	До лікування	Після лікування	Зміна
ЧСС (уд/хв)	84,73 ± 2,00	78,23 ± 1,77	-6,50 уд./хв (↓ ~7,7%)
САТ (мм рт.ст.)	170,15 ± 1,05	151,70 ± 1,14	-18,45 мм (↓ ~10,8%)
ДАТ (мм рт.ст.)	89,63 ± 1,30	84,93 ± 0,94	-4,70 мм (↓ ~5,2%)
ЗХС (ммоль/л)	5,99 ± 0,14	4,42 ± 0,11	-1,57 ммоль (↓ ~26,2%)
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,82 ± 0,11	2,74 ± 0,10	-1,08 ммоль (↓ ~28,3%)
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,20 ± 0,05	1,94 ± 0,06	+0,74 ммоль (↑ ~61,7%)
СК (мкмоль/л)	412,11 ± 11,15	390,29 ± 10,79	-21,82 мкмоль (↓ ~5,3%)
ФВЛШ (%)	55,85 ± 0,60	56,38 ± 0,57	+0,53% (↑ ~0,9%)

Таблиця 2

Динаміка клінічних показників у групі β-адреноблокаторів

Показник	До лікування	Після лікування	Зміна
ЧСС (уд/хв)	84,90 ± 2,99	73,70 ± 2,10	−13,2%, p<0,005
САТ (мм рт.ст.)	167,27 ± 1,34	155,00 ± 1,34	−7,3%, p<0,001
ДАТ (мм рт.ст.)	89,47 ± 2,12	85,73 ± 1,55	−4,2%, p>0,1
ЗХС (ммоль/л)	6,14 ± 0,18	4,62 ± 0,13	−24,8%, p<0,001
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,81 ± 0,15	2,72 ± 0,14	−28,6%, p<0,001
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,12 ± 0,07	1,87 ± 0,10	+66,9%, p<0,001
СК (мкмоль/л)	416,49 ± 14,24	389,37 ± 13,92	−6,5%, p>0,1
ФВЛШ (%)	57,00 ± 0,75	57,40 ± 0,72	+0,7%, p>0,5

Таблиця 3

Динаміка клінічних показників у групі блокаторів кальцієвих каналів

Показник	До лікування	Після лікування	Зміна
ЧСС (уд/хв)	84,57 ± 2,74	82,77 ± 2,64	−2,1%, p>0,5
САТ (мм рт.ст.)	173,03 ± 1,48	148,40 ± 1,48	−14,3%, p<0,001
ДАТ (мм рт.ст.)	89,80 ± 1,55	84,13 ± 1,08	−6,3%, p<0,005
ЗХС (ммоль/л)	5,85 ± 0,24	4,23 ± 0,19	−27,7%, p<0,001
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,85 ± 0,17	2,76 ± 0,16	−28,3%, p<0,001
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,30 ± 0,08	2,02 ± 0,08	+55,4%, p<0,001
СК (мкмоль/л)	407,73 ± 17,37	391,22 ± 16,74	−4,1%, p>0,2
ФВЛШ (%)	54,70 ± 0,90	55,37 ± 0,88	+1,2%, p>0,5

Таблиця 4

Динаміка електричної активності серця, дисперсії та реполяризаційних характеристик в загальній групі лікування, за використання β-адреноблокаторів або блокаторів кальцієвих каналів.

Показник (до (1) і після (2) лікування)	Вихідний (1) і після (2) лікування в загальній групі	Вихідний (1) і після (2) лікування β-АБ	Вихідний (1) і після (2) лікування БКК
Площа P1, мм^2	5,26 ± 0,23	5,41 ± 0,37	5,12 ± 0,29
Площа P2, мм^2	5,15 ± 0,22, p>0,5	5,20 ± 0,33, p>0,5	5,11 ± 0,29, p>0,5
Амплітуда P1, мм	2,33 ± 0,13	2,40 ± 0,19	2,26 ± 0,18
Амплітуда P2, мм	2,15 ± 0,13, p>0,2	2,30 ± 0,19, p>0,5	2,01 ± 0,17, p>0,2
Дисперсія P1, мс	32,83 ± 2,10	35,67 ± 3,10	30,00 ± 2,80
Дисперсія P2, мс	23,45 ± 2,25, p<0,005	24,37 ± 2,86, p<0,01	22,53 ± 3,52, p>0,1
Мін. P1, мс	90,17 ± 3,15	90,00 ± 5,32	90,33 ± 3,47
Мін. P2, мс	89,38 ± 3,15, p>0,5	89,43 ± 5,34, p>0,5	89,33 ± 3,44, p>0,5
Макс. P1, мс	121,33 ± 3,14	125,00 ± 4,91	117,67 ± 3,89
Макс. P2, мс	112,83 ± 3,10, p>0,05	113,80 ± 4,85, p>0,1	111,87 ± 3,94, p>0,2
Тривалість P1, мс	104,44 ± 2,86	106,66 ± 4,84	102,22 ± 3,11
Тривалість P2, мс	101,29 ± 2,93, p>0,2	101,98 ± 4,94, p>0,5	100,60 ± 3,25, p>0,5
Інтервал PQ1, мс	145,67 ± 2,78	152,67 ± 3,52	138,67 ± 3,95
Інтервал PQ2, мс	173,33 ± 2,84, p<0,001	172,00 ± 3,54, p<0,001	174,67 ± 4,49, p<0,001
Амплітуда R1, мм	8,55 ± 0,36	8,67 ± 0,57	8,43 ± 0,44
Амплітуда R2, мм	8,45 ± 0,34, p>0,5	8,57 ± 0,52, p>0,5	8,33 ± 0,44, p>0,5
Амплітуда S1, мм	7,50 ± 0,36	7,77 ± 0,56	7,23 ± 0,45
Амплітуда S2, мм	7,20 ± 0,34, p>0,5	7,40 ± 0,54, p>0,5	7,00 ± 0,43, p>0,5
Тривалість QRS1, мс	131,67 ± 4,26	128,00 ± 5,04	135,33 ± 6,89
Тривалість QRS2, мс	130,87 ± 4,68, p>0,5	130,00 ± 4,96, p>0,5	131,73 ± 8,02, p>0,5
Амплітуда T1, мм	5,44 ± 0,26	5,27 ± 0,36	5,62 ± 0,37
Амплітуда T2, мм	4,78 ± 0,26, p>0,05	4,31 ± 0,35, p>0,05	5,26 ± 0,36, p>0,2
TpTe1, мс	94,83 ± 2,82	95,33 ± 3,64	94,33 ± 4,36
TpTe2, мс	84,77 ± 2,79, p<0,02	80,53 ± 3,50, p<0,005	89,00 ± 4,26, p>0,2
Мін. T1, мс	142,00 ± 5,87	140,33 ± 9,08	143,67 ± 7,59
Мін. T2, мс	144,43 ± 5,93, p>0,5	140,27 ± 9,08, p>0,5	148,60 ± 7,71, p>0,5
Макс. T1, мс	208,00 ± 6,22	209,67 ± 8,61	206,33 ± 9,10
Макс. T2, мс	184,77 ± 6,47, p<0,02	176,27 ± 8,41, p<0,01	193,27 ± 9,74, p>0,2
Дисперсія T1, мс	66,00 ± 3,06	69,33 ± 3,42	62,67 ± 5,07
Дисперсія T2, мс	42,40 ± 3,25, p<0,001	40,13 ± 3,69, p<0,001	44,67 ± 5,39, p<0,02
Макс. QTc1, мс	460,05 ± 9,27	452,97 ± 11,59	467,13 ± 14,57
Макс. QTc2, мс	446,45 ± 9,25, p>0,2	436,13 ± 11,59, p>0,2	456,77 ± 14,38, p>0,5
Мін. QTc1, мс	408,22 ± 8,53	402,60 ± 10,79	413,83 ± 13,32
Мін. QTc2, мс	412,72 ± 8,54, p>0,5	408,20 ± 10,82, p>0,5	417,23 ± 13,36, p>0,5
Дисперсія QTc1, мс	51,83 ± 3,07	50,37 ± 4,23	53,30 ± 4,50
Дисперсія QTc2, мс	33,73 ± 3,06, p<0,001	27,93 ± 3,72, p<0,001	39,53 ± 4,68, p<0,05
Тривалість QTc1, мс	438,24 ± 8,90	430,57 ± 11,16	445,91 ± 13,93
Тривалість QTc2, мс	422,46 ± 8,66, p>0,2	415,64 ± 10,93, p>0,2	429,28 ± 13,51, p>0,2

що підтверджує їх вплив на сповільнення AV-провідності, так і в групі БКК (з 138,67 ± 3,95 до 174,67 ± 4,49 мс, p<0,001).

Комплекс QRS залишився відносно стабільним, не демонструючи клінічно значущих змін, що свідчить про відсутність порушень внутрішньо-шлуночкової провідності. Отже, амплітуди зубців R та S змінилися неістотно, що узгоджується з механізмом дії обох груп препаратів – переважно на фазу реполяризації та AV-провідність, а не деполяризацію.

Амплітуда зубця T у групі β-АБ зменшилася (з 5,27 ± 0,36 до 4,31 ± 0,35 мм (p>0,05)), що було більш вираженим порівняно з групою БКК, де амплітуда змінилася незначно (з 5,62 ± 0,37 до 5,26 ± 0,36 мм (p>0,2)). Ці дані можуть свідчити про відмінний вплив препаратів на шлуночкову реполяризацію, зокрема про ефект β-АБ у зниженні симпатичної активності міокарда.

Індекс TpTe зменшився в усіх групах (з 94,83 ± 2,82 до 84,77 ± 2,79, мс p<0,02), що підтверджує зниження дисперсії реполяризації та потенційного аритмогенного ризику. Найбільш виражене зниження відзначено у групі β-АБ (з 95,33 ± 3,64 до 80,53 ± 3,50 мс, p<0,005), натомість за БКК відзначена позитивна тенденція (з 94,33 ± 4,36 до 89,00 ± 4,26 мс, p>0,2). QTc також скоротився після лікування у всіх пацієнтів, найбільша тенденція зареєстрована для групи β-АБ – максимальне QTc зменшилось із 452,97 ± 11,59 до

436,13 ± 11,59 мс (p>0,2), що може слугувати позитивним прогностичним маркером у напрямку антиаритмічної дії β-АБ і здатністю знижувати симпатичну активність.

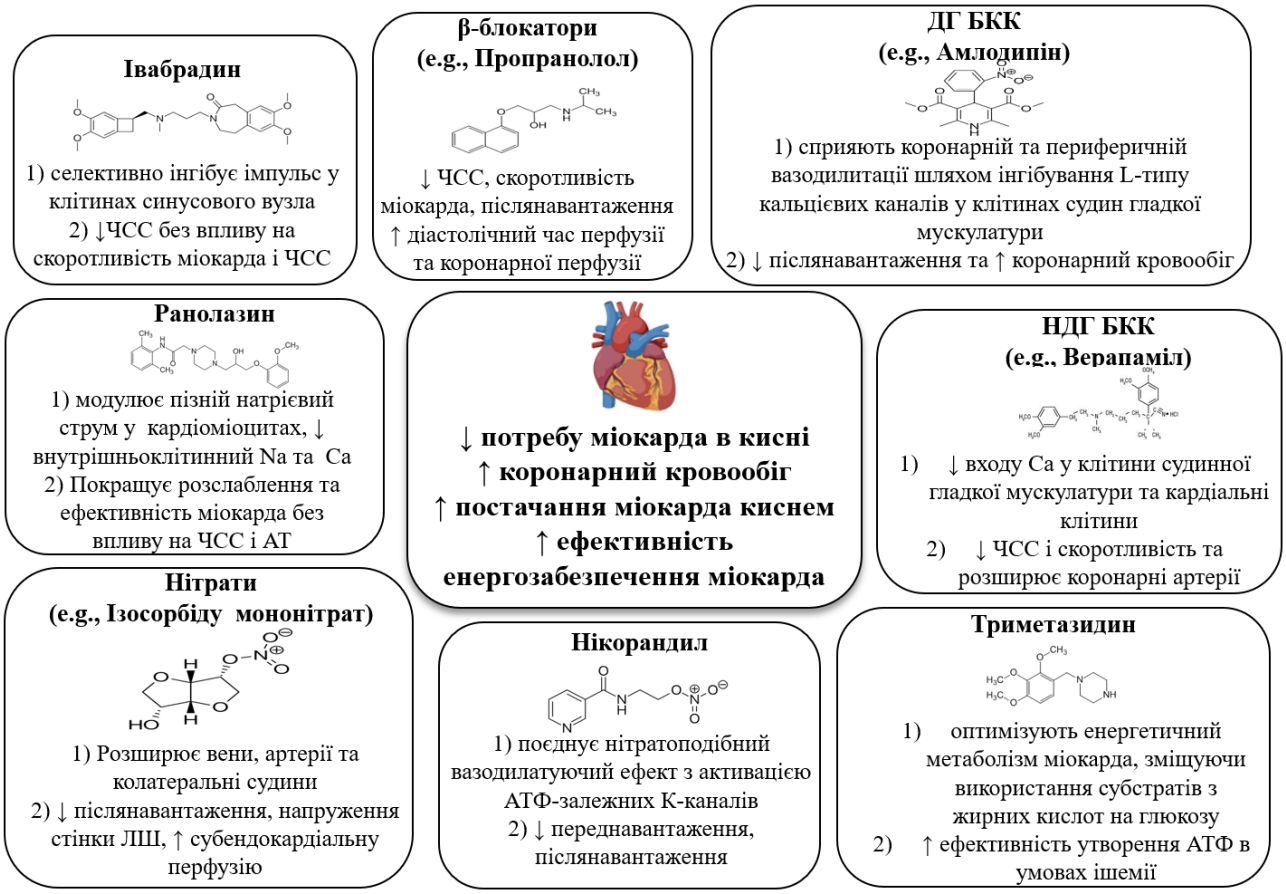

Рис. 1. Механізми дії антиангінальних засобів (β-адреноблокаторів і блокаторів кальцієвих каналів) при стенокардії

Отже, результати дослідження свідчать про клінічно значущий позитивний ефект застосування як β-АБ, так і БКК у пацієнтів із поєднаною патологією — ІХС та АГ [6], що проілюстровано на рисунку 1 [2].

Встановлено багатовекторне покращення показників: зниження АТ, нормалізація ЧСС, корекція ліпідного профілю, зменшення рівня СК, що є важливим позитивним елементом метаболічного зсуву, потенційно зумовленого нормалізацією гемодинаміки, зниженням ішемії міокарда та нефропротекторними властивостями терапії, а також покращенням електрокардіографічних характеристик. За результатами ЕКГ-аналізу, лікування сприяло стабілізації електричної активності серця, зменшенню аритмогенної дисперсії та покращенню реполяризаційних показників [7]. Таким чином, обидва типи препаратів продемонстрували клінічно значущий кардіопротекторний ефект, однак β-АБ можуть мати додаткові переваги щодо електричної стабільності серця, що є особливо актуальним у пацієнтів із підвищеним ризиком аритмій.

Висновки

1. Проведена терапія у пацієнтів з ІХС та АГ сприяла достовірному зниженню систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, нормалізації ліпідного профілю та зменшенню рівня сечової кислоти, що свідчить про клінічну ефективність застосованих препаратів.

2. Лікування сприяло зменшенню показників електричної нестабільності міокарда — скороченню інтервалів QTc, TpTe та дисперсії реполяризації, що відображує зниження ризику аритмічних ускладнень.

3. Застосування β-адреноблокаторів продемонструвало більш виражений вплив на електрофізіологічні параметри серця, зокрема сповільнення AV-провідності, зменшення TpTe та дисперсії QTc, що підтверджує їх антиаритмічну дію.

4. Отримані дані підкреслюють доцільність індивідуального підбору терапії залежно від переважаючих клінічних та ЕКГ-порушень у пацієнтів із ІХС та АГ.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження можуть включати інші антиішемічні препарати з метою уточнення диференційованого впливу на процеси реполяризації та дисперсії інтервалів QTc/TpTe у пацієнтів з ІХС та АГ, тривалі лонгітудинальні спостереження з оцінкою кардіоелектричної стабільності допоможуть виявити,

чи зберігається позитивний ефект терапії β-АБ і БКК у динаміці, а також їхній вплив на прогноз аритмій з використанням алгоритмів машинного навчання для предикції змін ЕКГ у відповідь на терапію та розробка персоналізованих прецизійних моделей лікування.

References

1. Wang MS, Deng JW, Geng WY, Zheng R, Xu HL, Dong Y, et al. Temporal trend and attributable risk factors of cardiovascular disease burden for adults 55 years and older in 204 countries/territories from 1990 to 2021: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Eur J Prev Cardiol. 2025;32(7):539-52. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae384.
2. Rinaldi R, Kunadian V, Crea F, Montone RA. Management of angina pectoris. Trends Cardiovasc Med. 2025;35(6):341-50. DOI: 10.1016/j.tcm.2025.03.001.
3. Marcantoni I, Iammarino E, Dell'Orletta A, Burattini L. Prognostic role of electrocardiographic alternans in ischemic heart disease. J Clin Med. 2025;14(8):2620. DOI: 10.3390/jcm14082620.
4. Song WH, Tse G, Chen KY, Liu T. Artificial intelligence-enabled single-lead electrocardiogram in early detection of ischemic heart disease. World J Cardiol. 2025;17(7):108510. DOI: 10.4330/wjc.v17.i7.108510.
5. Xu J, Yu W, Li X, Wu X, Tan B, Han J. Electrocardiographic R wave peak time: correlation with the severity of coronary artery disease and prognosis in patients with acute coronary syndrome. Catheter Cardiovasc Interv. 2025;106(2):1225-32. DOI: 10.1002/ccd.31669.
6. Kim MH, Yuan SL, Lee KM, Jin X, Song ZY, Cho YR, et al. Clinical outcomes of calcium-channel blocker vs beta-blocker: from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. JACC Asia. 2023;3(3):446-54. DOI: 10.1016/j.jacasi.2023.02.006.
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.

Відомості про авторів

Тащук В.К. – проф., д-р мед.наук, зав.кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. https://orcid.org/0000-0002-7988-5256.

Аль Салама М.В.О. –канд.мед.наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. https://orcid.org/0000-0002-9333-6982.

Балан А.Р. – студентка Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. https://orcid.org/0009-0004-5512-0728.

Амеліна Т.М. – канд.мед.наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. https://orcid.org/0000-0001-7629-914X.

Information about the authors

Tashchuk V.K. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Al Salama M.W.O. – Associate Professor, PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Balan A.R. – student of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Amelina T.M. – PhD in Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation, and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Дата першого надходження рукопису до видання: 27.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 11.09.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Тащук В.К., Аль Салама М.В.О., Балан А.Р., Амеліна Т.М., 2025

УДК 618.177:618.11-006.2-031.14:616-008.9-056.52-06:616.12-008.331.1 Original research

МЕТАБОЛІЧНІ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПРЕДИКТОРИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ПРИ БЕЗПЛІДДІ НА ТЛІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Хміль С.В.[1,2], Правак Ю.Б.[1]

[1]Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м.Тернопіль,Україна
[2]Медичний центр "Клініка професора Стефана Хміля", м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: *синдром полікістозних яєчників, безпліддя, метаболічний синдром, кардіоваскулярний ризик, інсулінорезистентність, індекс маси тіла, ожиріння, ліпідограма, артеріальна гіпертензія, допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 69-73.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.10*

E-mail: *pravak_yulbo@tdmu.edu.ua hmil@tdmu.edu.ua*

Резюме. Мета роботи *– визначити метаболічні та антропометричні предиктори кардіоваскулярного ризику в жінок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та оцінити вплив наявності метаболічного синдрому на тяжкість метаболічних порушень.*
Матеріал і методи. *Обстежено 120 жінок репродуктивного віку: основна група – СПКЯ+МС (n=46), група порівняння – СПКЯ без МС (n=44), група контролю – трубний фактор безпліддя (n=30). Оцінювали антропометрію (ІМТ, окружність талії та стегон, співвідношення талія/стегна), артеріальний тиск, лабораторні показники: глюкоза натще, інсулін, HOMA-IR, ліпідний профіль (загальний холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ) та індекс атерогенності. Статистично аналізували достовірність відмінностей між групами.*
Результати. *Пацієнтки із СПКЯ+МС мали достовірно вищі значення інсуліну (18,6±6,2 мкОд/мл), HOMA-IR (4,8±1,9), глюкози натще (5,9±0,8 ммоль/л), систолічного (129,9±8,7 мм рт.ст.) та діастолічного АТ (85,4±5,1 мм рт.ст.), окружності талії (92,3±12,8 см) і індексу атерогенності (5,89±2,22) порівняно з групою СПКЯ без МС та контролем (p<0,05). Група СПКЯ без МС мала проміжні значення, достовірно відрізняючись від контролю, що свідчить про вплив метаболічного статусу на кардіометаболічний ризик.*
Висновки. *Поєднання СПКЯ і МС асоціюється з інсулінорезистентністю, дисліпідемією, абдомінальним ожирінням та артеріальною гіпертензією, що формує високий кардіоваскулярний ризик. Оцінка антропометричних і лабораторних маркерів дозволяє своєчасно ідентифікувати пацієнток із підвищеним ризиком, оптимізувати лікування безпліддя та запобігати ускладненням метаболічного і серцево-судинного характеру.*

METABOLIC AND ANTHROPOMETRIC PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR RISK IN INFERTILITY IN THE CONTEXT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Khmil S., Pravak Y.

Key words: *polycystic ovary syndrome, infertility, metabolic syndrome, cardiovascular risk, insulin resistance, body mass index, obesity, lipid profile, arterial hypertension, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization .*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 69-73.

Resume. Objective of the study *– to identify metabolic and anthropometric predictors of cardiovascular risk in women with infertility in the context of polycystic ovary syndrome (PCOS) and to assess the impact of metabolic syndrome (MS) on the severity of metabolic disturbances.*
Material and Methods: *A total of 120 reproductive-age women were examined: main group – PCOS+MetS (n=46), comparison group – PCOS without MetS (n=44), and control group – tubal factor infertility (n=30). Anthropometric parameters (BMI, waist and hip circumference, waist-to-hip ratio), blood pressure, and laboratory markers (fasting glucose, insulin, HOMA-IR, lipid profile including total cholesterol, triglycerides, HDL-C, LDL-C, and atherogenic index) were assessed. Statistical analysis evaluated significant differences between groups.*
Results: *Women with PCOS+MS had significantly higher insulin (18.6±6.2 μIU/mL), HOMA-IR (4.8±1.9), fasting glucose (5.9±0.8 mmol/L), systolic (129.9±8.7 mmHg) and diastolic BP (85.4±5.1 mmHg), waist circumference (98.3±12.8 cm), and atherogenic index (5.89±2.22) compared to PCOS without MS and controls (p<0.05). The PCOS without MS group had intermediate values, significantly differing from controls, indicating that metabolic status influences cardiometabolic risk.*

Conclusions: *The coexistence of PCOS and MS is associated with insulin resistance, dyslipidemia, abdominal obesity, and elevated blood pressure, creating a high cardiovascular risk. Assessment of anthropometric and laboratory markers enables timely identification of high-risk patients, optimizing infertility management and preventing metabolic and cardiovascular complications.*

Вступ. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є однією з найпоширеніших ендокринно-метаболічних патологій у жінок репродуктивного віку, поширеність якої, за даними різних авторів, становить 10–13 % [1]. СПКЯ має багатофакторний та системний характер, що проявляється не лише порушеннями овуляторної функції та безпліддям, але й численними метаболічними порушеннями, включаючи інсулінорезистентність, дисліпідемію, абдомінальне ожиріння та підвищений ризик кардіоваскулярних ускладнень [2–4].

Безпліддя при СПКЯ найчастіше зумовлене ановуляцією та дисбалансом гормональної регуляції, що знижує ймовірність природного настання вагітності [6]. Навіть у разі проведення стимуляції овуляції або застосування методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у жінок із СПКЯ спостерігається підвищена частота невдалих спроб та ускладнень під час лікування безпліддя [7, 8]. Ці клінічні особливості підкреслюють необхідність комплексного підходу до ведення пацієнток із СПКЯ, що поєднує відновлення овуляції та контроль метаболічного стану.

Окрему увагу слід приділяти метаболічним проявам СПКЯ, адже вони суттєво впливають на репродуктивну функцію та загальний стан здоров'я пацієнток. До таких проявів належать підвищена інсулінорезистентність, порушення ліпідного обміну, абдомінальне ожиріння та зміни кардіоваскулярного ризику, які не лише погіршують ефективність лікування безпліддя, а й підвищують імовірність розвитку серцево-судинних ускладнень у майбутньому [9].

Особливе значення має поєднання СПКЯ з метаболічним синдромом (МС), яке посилює вираженість метаболічних порушень і негативно впливає на кардіометаболічний профіль пацієнток [10, 11]. На сьогодні лишається дискусійним питання, наскільки наявність МС змінює клінічний та лабораторний прояв СПКЯ, зокрема, як вона впливає на рівень глюкози натще, концентрацію інсуліну, індекс HOMA-IR та атерогенні показники ліпідного профілю [12].

Попередні дослідження свідчать, що жінки з комбінацією СПКЯ та МС демонструють достовірно вищі рівні глюкози натще, інсуліну, HOMA-IR та індексу атерогенності порівняно з пацієнтками, які мають лише СПКЯ без МС [4, 10]. Це підкреслює необхідність ранньої діагностики, індивідуальної оцінки кардіоваскулярного ризику та ретельного контролю метаболічного стану в даної категорії пацієнток.

Актуальність дослідження у цьому напрямку зумовлена тим, що детальне вивчення метаболічних та антропометричних показників у жінок із СПКЯ на тлі МС дозволяє формувати більш точні рекомендації щодо профілактики метаболічних та серцево-судинних ускладнень, а також оптимізувати лікувальні стратегії при безплідді, забезпечуючи комплексний підхід до ведення пацієнток із цією патологією.

Мета роботи - оцінити антропометричні та метаболічні показники у жінок зі СПКЯ, а також визначити вплив поєднання СПКЯ з метаболічним синдромом на формування несприятливого кардіометаболічного профілю.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний порівняльний аналіз, спрямований на оцінку гормонального та кардіометаболічного профілю жінок репродуктивного віку з різними формами безпліддя. Дослідження охопило 120 амбулаторних медичних карт пацієнток, які проходили лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій у медичному центрі «Клініка професора Стефана Хміля» протягом 2013–2023 рр. Пацієнтки були розподілені на три групи. Основна група (n=46) – це пацієнтки з клінічно підтвердженим синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) у поєднанні з метаболічним синдромом (МС). Група порівняння (n=44) – жінки зі СПКЯ без ознак метаболічного синдрому. Контрольна група (n=30) – пацієнтки з трубним фактором безпліддя без супутньої ендокринної патології. Усі пацієнтки проходили стандартний обсяг обстеження, який включав збір анамнезу та фізикальне обстеження; антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, ІМТ, окружність талії, окружність стегон та їх співвідношення); вимірювання артеріального тиску у стані спокою; лабораторні дослідження: визначення рівнів глюкози, інсуліну, індексу HOMA-IR, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої (ЛПВЩ) та низької щільності (ЛПНЩ). Індекс атерогенності розраховували за формулою ІА = (ЗХ – ЛПВЩ) : ЛПВЩ. За норму вважали показники глюкози натще до 5,5 ммоль/л, інсуліну до 15 мкОд/мл, індексу HOMA-IR до 2,7-3,0; загального холестерину до 5,0-5,2 ммоль, тригліцеридів до ммоль/л, ЛПВЩ більше 1,3 ммоль/л, ЛПНЩ до 3,0 ммоль/л, індексу атерогенності до 3,0. Статистичний аналіз проводили методами варіаційної статистики з визначенням середніх значень (M) та стандартного відхилення (SD). Достовірність відмінностей між групами оцінювалася за критерієм Стьюдента, вірогідною вважали різницю при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Об'єктивний статус пацієнток характеризувався певними особливостями (табл. 1). Індекс маси тіла в середньому становив (25,61 ± 3,35) кг/м² в основній групі та (25,79 ± 3,09) кг/м² у групі порівняння і

статистично відрізнявся від даних контрольної групи (23,68 ± 2,53) кг/м² (p<0,05). Згідно з класифікацією ВООЗ такі показники відповідають передожирінню і є властивими для когорти пацієнток із СПКЯ.

Середній систолічний артеріальний тиск у пацієнток основної групи становив (129,91 ± 8,69) мм рт. ст., що достовірно перевищувало дані групи контролю (118,63 ± 6,87) мм рт. ст. (p<0,05) та групи порівняння (123,13 ± 6,74) мм рт. ст. (p<0,05), що свідчить про тенденцію до розвитку артеріальної гіпертензії. Діастолічний тиск у основній групі також був вищим (85,36 ± 5,12) мм рт. ст. порівняно з контролем (73,82 ± 3,31) мм рт. ст. (p<0,05) і групою СПКЯ (75,42 ± 3,09) мм рт. ст. (p<0,05). Показники окружності талії в основній групі (98,25 ± 12,78) см були достовірно більшими за контроль (65,13 ± 8,62) см (p<0,05) та групу СПКЯ (83,23 ± 10,01) см (p<0,05), а співвідношення талія/стегна (0,89 ± 0,51) також перевищувало контроль (0,68 ± 0,35) (p<0,05) та групу СПКЯ (0,81 ± 0,45) (p<0,05), що підтверджує переважання абдомінального типу ожиріння у жінок із СПКЯ та метаболічним синдромом. Водночас деякі параметри, такі як співвідношення окружностей талії/стегон, достовірно не відрізнялися між групами (p>0,05), що свідчить про відносну схожість цього показника, незважаючи на наявність метаболічного синдрому.

Пацієнтки основної групи мали істотно гірший кардіометаболічний профіль, порівняно з іншими групами, за низкою лабораторних показників (табл. 2).

Так, рівень глюкози натще становив (5,9 ± 0,8) ммоль/л, що перевищувало дані контролю (4,7 ± 0,4) ммоль/л (p<0,05). Концентрація інсуліну була більш ніж удвічі вищою за контроль (18,6 ± 6,2) проти (7,5 ± 2,6) мкОд/мл (p<0,05), що зумовило підвищення індексу HOMA-IR до (4,8 ± 1,9) порівняно з контрольною групою (1,6 ± 0,7).

Ліпідний спектр в основній групі характеризувався гіперхолестеринемією (6,2 ± 1,1) ммоль/л та гіпертригліцеридемією (2,3 ± 0,6) ммоль/л на тлі зниження антиатерогенних ЛПВЩ (1,0 ± 0,2) ммоль/л. Концентрація ЛПНЩ у цій групі досягала (3,8 ± 0,9) ммоль/л, що достовірно перевищувало аналогічні показники у контролі (2,4 ± 0,6) ммоль/л (p<0,05) та в групі порівняння (2,7 ± 0,7) ммоль/л. Індекс атерогенності в жінок основної групи (5,89 ± 2,22) був достовірно вищим, ніж у групі СПКЯ (3,08 ± 0,76) і контролі (2,00 ± 0,51), що відображає підвищений атерогенний потенціал та підвищений ризик серцево-судинних ускладнень.

Обговорення. Отримані результати узгоджуються з даними світової літератури, які підтверджують, що СПКЯ є не лише гінекологічним, але й системним метаболічним розладом. Виявлене підвищення рівнів

Таблиця 1

Аналіз антропометричних показників та рівня артеріального тиску у пацієнток досліджуваних груп

Дані антропометрії	Основна група (n=46)	Група порівняння (n=44)	Група контролю (n=30)	p
ІМТ, кг/м²	28,61 ± 3,35	25,79 ± 3,09	23,68 ± 2,53	p_{1-2}>0,05 p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Систолічний АТ, мм рт.ст.	129,91 ± 8,69	123,13 ± 6,74	118,63 ± 6,87	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	85,36 ± 5,12	75,42 ± 3,09	73,82 ± 3,31	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Окружність талії, см	98,25 ± 12,78	83,23 ± 10,01	65,13 ± 8,62	p_{1-2}>0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Окружність стегон, см	109,08 ± 10,45	102,74 ± 8,11	95,33 ± 7,08	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Співвідношення окружностей талії/стегон	0,89 ± 0,51	0,81 ± 0,45	0,68 ± 0,35	p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05 p_{2-3}>0,05

Примітка - *

p_{1-2} – статистична різниця між основною та групою порівняння

p_{1-3} – статистична різниця між основною групою та групою контролю

p_{2-3} – статистична різниця між групою порівняння та групою контролю

Таблиця 2

Аналіз антропометричних показників та рівня артеріального тиску у пацієнток досліджуваних груп

	Основна група (n=46)	Група порівняння (n=44)	Група контролю (n=30)	p
Глюкоза натще (ммоль/л)	5,9 ± 0,8	5,1 ± 0.5	4,7 ± 0,4	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Інсулін (мкОд/мл)	18,6 ± 6,2	11,3 ± 4,8	7,5 ± 2,6	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
HOMA-IR	4,8 ± 1,9	2,5 ± 1,1	1,6 ± 0,7	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Загальний холестерин (ммоль/л)	6,2 ± 1,1	4,9 ± 0,9	4,5 ± 0,7	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Тригліцериди (ммоль/л)	2,3 ± 0,6	1,7 ± 0,4	1,2 ± 0,3	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
ЛПВЩ (ммоль/л)	0,9 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,5 ± 0,3	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,8 ± 0,9	2,7 ± 0,7	2,4 ± 0,6	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}=0,05*
Індекс атерогенності	5,89 ± 2,22	3,08 ± 0,76	2,00 ± 0,51	p_{1-2}<0,05* p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*

Примітка - *

p_{1-2} – статистична різниця між основною та групою порівняння

p_{1-3} – статистична різниця між основною групою та групою контролю

p_{2-3} – статистична різниця між групою порівняння та групою контролю

інсуліну та індексу HOMA-IR у наших пацієнток відповідає результатам Teede et al. (2023), де інсулінорезистентність реєструвалася у 60–70 % жінок зі СПКЯ, незалежно від маси тіла [1]. Подібні дані наводять Purwar et al. (2022), які підкреслюють центральну роль інсулінорезистентності у патогенезі СПКЯ та її ускладнень [3]. Атерогенний ліпідний профіль, зафіксований у нашій роботі (гіпертригліцеридемія, зниження ЛПВЩ, підвищення ЛПНЩ), збігається з висновками Ollila et al. (2023), які вказують, що жінки зі СПКЯ мають підвищений ризик метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань уже в молодому віці [2]. Виявлене нами переважання абдомінального ожиріння також підтверджено у дослідженнях Rojas et al. (2014), де зазначено, що саме вісцеральний тип ожиріння найбільш тісно корелює з інсулінорезистентністю і гіперандрогенією [5]. Підвищені значення систолічного та діастолічного тиску в нашій когорті узгоджуються з результатами Pililis et al. (2024), які показали вищу поширеність артеріальної гіпертензії серед пацієнток зі СПКЯ, особливо при поєднанні з метаболічним синдромом [10].

Таким чином, отримані дані підтверджують думку, що СПКЯ у поєднанні з МС формує несприятливий кардіометаболічний фенотип, який характеризується інсулінорезистентністю, дисліпідемією, абдомінальним ожирінням і підвищеним артеріальним тиском. Це підкреслює необхідність ранньої ідентифікації пацієнток із групи високого ризику та застосування мультидисциплінарного підходу до їхнього лікування.

Висновки

1. У жінок із синдромом полікістозних яєчників спостерігається комплексний метаболічний дисбаланс, що проявляється інсулінорезистентністю, дисліпідемією та схильністю до абдомінального ожиріння.

2. Поєднання синдрому полікістозних яєчників з метаболічним синдромом асоційоване з істотно вищими рівнями інсуліну, індексу HOMA-IR, загального холестерину, тригліцеридів і ЛПНЩ при одночасному зниженні ЛПВЩ, що свідчить про формування атерогенного ліпідного профілю.

3. Антропометричні параметри (ІМТ, окружність талії, співвідношення талія/стегна) у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників значно перевищують показники контрольної групи, що підтверджує високий ризик вісцерального ожиріння.

4. У жінок з поєднанням синдрому полікістозних яєчників та метаболічного синдрому частіше виявляються ознаки підвищеного артеріального тиску, що посилює кардіометаболічний ризик.

Перспективи подальших досліджень. Подальші роботи мають бути спрямовані на вивчення ефективності різних терапевтичних підходів (зокрема, модифікації способу життя, інсулінсенситайзерів, комбінованої метаболічної та прегравідарної терапії) у зниженні кардіоваскулярних ризиків у пацієнток зі СПКЯ, а також на аналіз довгострокових наслідків цих втручань для репродуктивного здоров'я та якості життя.

References

1. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(10):2447-69. DOI: 10.1210/clinem/dgad463.

2. Ollila MM, Arffman RK, Korhonen E, Morin-Papunen L, Franks S, Junttila J, et al. Women with PCOS have an increased risk for cardiovascular disease regardless of diagnostic criteria-a prospective population-based cohort study risk factors. Eur J Endocrinol. 2023;189(1):96-105. DOI: 10.1093/ejendo/lvad077.

3. Purwar A, Nagpure S. Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. Cureus. 2022;14(10):e30351. DOI: 10.7759/cureus.30351.

4. Amisi CA. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: an update. World J Diabetes. 2022;13(3):129-49. DOI: 10.4239/wjd.v13.i3.129.

5. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejias J, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. Int J Reprod Med. 2014;2014:719050. DOI: 10.1155/2014/719050.

6. Zhuang S, Jing C, Yu L, Ji L, Liu W, Hu X. The relationship between polycystic ovary syndrome and infertility: a bibliometric analysis. Ann Transl Med. 2022;10(6):318. DOI: 10.21037/atm-22-714.

7. He Y, Lu Y, Zhu Q, Wang Y, Lindheim SR, Qi J, et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. Am J Obstet Gynecol. 2019;221(2):138.e1-38.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.011.

8. Kicińska AM, Maksym RB, Zabielska-Kaczorowska MA, Stachowska A, Babińska A. Immunological and Metabolic Causes of Infertility in Polycystic Ovary Syndrome. Biomedicines. 2023;11(6):1567. DOI: 10.3390/biomedicines11061567.

9. Mansour A, Mirahmad M, Mohajeri-Tehrani MR, Jamalizadeh M, Hosseinimousa S, Rashidi F, et al. Risk factors for insulin resistance related to polycystic ovarian syndrome in Iranian population. Sci Rep. 2023;13(1):10269. DOI: 10.1038/s41598-023-37513-2.

10. Pililis S, Lampsas S, Kountouri A, Pliouta L, Korakas E, Livadas S, et al. The Cardiometabolic Risk in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. Medicina (Kaunas). 2024;60(10):1656. DOI: 10.3390/medicina60101656.

11. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Am Fam Physician. 2016;94(2):106-13.

12. Su P, Chen C, Sun Y. Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation. J Ovarian Res. 2025;18(1):34. DOI: 10.1186/s13048-025-01621-6.

Відомості про авторів

Хміль Стефан Володимирович – д-р мед. наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, заслужений діяч науки і техніки України, м. Тернопіль, Україна. https://orcid.org/0000-0003-0892-9861

Правак Юлія Богданівна – аспірантка кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. https://orcid.org/0000-0003-0786-615X

Information about the authors

Khmil Stefan – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 at I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Honored Scientist and Engineer of Ukraine,Ternopil, Ukraine. https://orcid.org/0000-0003-0892-9861

Pravak Yuliia – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 at I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine. https://orcid.org/0000-0003-0786-615X

Дата першого надходження рукопису до видання: 29.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 15.09.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Хміль С.В., Правак Ю.Б., 2025

УДК 159.922.6:618.2 Scientific reviews

ПСИХОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ МАЙБУТНЬОЇ ДИТИНИ: ПЕРИНАТАЛЬНА ПСИХОЛОГІЯ В АКУШЕРСТВІ

Дьоміна О.В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ключові слова: *здоров'я, репродуктивне здоров'я, планування сім'ї, вагітність, психологічні проблеми.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 74-81.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.12*

E-mail: *megademina@ukr.net*

Резюме. Мета роботи *– висвітлити особливості впливу психічного стану вагітної жінки на розвиток дитини, аналіз адаптивної поведінки, стилю переживання вагітності й умов підбору психокорекційних методик, що сприяють освоєнню материнської ролі та усвідомленню відповідальності за здоров'я дитини, формування емоційного зв'язку з немовлям.*

Висновки. *Сучасну перинатальну психологію можна окреслити як сферу дослідження, що займається вивченням розвитку дитини та її взаємозв'язків із батьками (насамперед із матір'ю) у період від підготовки батьків до запліднення та до завершення процесу сепарації дитини від матері. Важливу роль у становленні материнства відіграє особлива позиція щодо себе та своєї дитини. Висвітлено різні сценарії адаптивної поведінки жінки: адекватний, ейфоричний, тривожний стиль, ігноруючий, амбівалентний, відкидаючий стилі. Вказано, що під час воєнного стану особливого значення набуває потреба добору й влучного використання психокорекційних методик для вагітних і породіль. Авторка дійшла висновку, що жінки мають право отримувати інформацію та доступ до безпечних, ефективних, доступних і прийнятних методів планування сім'ї на свій вибір, та право на відповідні послуги охорони здоров'я, які дозволяють жінкам безпечно пережити періоди вагітності та пологів.*

PSYCHOLOGICAL PROBLEMS OF THE UNBORN CHILD: PERINATAL PSYCHOLOGY IN OBSTETRICS

Domina O.V.

Key words: *health, reproductive health, family planning, pregnancy, psychological problems.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 74-81.

Resume. Objective*. The purpose of the study is to highlight the features of the influence of the mental state of a pregnant woman on the development of the child, analyse adaptive behaviour, the style of experiencing pregnancy, and the conditions for selecting psycho-correctional techniques that contribute to mastering the maternal role and awareness of responsibility for the child's health, and the formation of an emotional connection with the baby.*

Conclusions. *We concluded that modern perinatal psychology can be defined as a field of research that studies the development of the child and its relationship with parents (primarily the mother) in the period from the preparation of parents for fertilisation to the completion of the process of separation of the child from the mother. A special position towards oneself and one's child plays an important role in the formation of motherhood. Different scenarios of adaptive behaviour of women are highlighted: adequate, euphoric, anxious style, ignoring, ambivalent, rejecting styles. It is indicated that during martial law, the need to select and use psycho-correctional techniques for pregnant women and women in labour is of particular importance. The author provides examples of psycho-correctional programmes for women expecting a child, which are divided into three groups: for the development of creativity and creativity; for reducing psycho-emotional stress, achieving deep relaxation, which has a beneficial effect on the process of childbirth, breathing exercises (body-oriented approach); methods of natural childbirth (according to G. Dick-Reed). The author concludes that women have the right to receive information and access to safe, effective, affordable and acceptable family planning methods of their choice, and the right to appropriate health care services that allow women to go through pregnancy and childbirth safely.*

Вступ. Психологічні проблеми людини є результатом індивідуальних та психологічних реакцій матері, її способу мислення та поведінки й беруть свій початок із періоду вагітності матері, пологів і раннього післяпологового періоду. Це, зі свого боку, є відображенням психологічних, культурних особливостей найближчого оточення, а також соціально-економічного й політичного стану суспільства загалом, які безпосередньо впливають на становлення особистості. Дані про розвиток дитини, отримані за допомогою сучасних методів дослідження психоаналітиками, психологами, психотерапевтами з позиції перинатальної психології, вводять нас у нову парадигму в акушерстві та ембріології, де внутрішній світ визначається значущим від моменту зачаття. Усе вищесказане засвідчує, що перинатальний період має не лише біологічне, але й вагоме психологічне значення для формування базових структур особистості. Психоемоційний стан матері під час вагітності, її здатність до емоційної саморегуляції, рівень тривожності, а також якість взаємодії з оточенням виступають критично важливими детермінантами. Перинатальна психологія розглядає період від зачаття до перших місяців після народження як сензитивний для виникнення перших досвідів, що стають основою для подальшого формування довіри до світу, емоційної безпеки, базових уявлень про себе та інших. У цьому контексті важливо враховувати не лише індивідуальні психічні особливості матері, а й ті соціальні, економічні, культурні й соціальні умови, в яких вона перебуває. Такі умови впливають на її здатність забезпечити позитивний і міцний емоційний контакт із дитиною.

Таким чином, урахування психологічного виміру раннього онтогенезу дозволяє своєчасно виявляти потенційні ризики для психічного здоров'я дитини, що, у свою чергу, відкриває нові можливості для формування превентивних програм підтримки материнства, а також раннього дитинства.

Упродовж останніх десятиліть перинатальний досвід привертає все більшу увагу дослідників, поступово стаючи об'єктом активного наукового вивчення. Новітні відкриття, що підкреслюють значущість внутрішньоутробного розвитку дитини, стали підґрунтям для формування та впровадження концепції перинатального виховання. Результати численних емпіричних досліджень свідчать про те, що саме перинатальний період відіграє ключову роль у становленні як фізичного, так і психічного здоров'я дитини. Саме в цей період закладаються основи таких важливих особистісних характеристик, як ставлення до себе та інших, емоційна чутливість, когнітивний потенціал. Крім того, створюються сприятливі передумови для гармонійного розвитку як окремих рис характеру людини та особистості загалом [18].

Розвиток перинатальної психології насамперед пов'язаний з ім'ям Станіслава Грофа, американського психолога чеського походження, засновника трансперсональної психології. Гроф запропонував, на основі дослідів, теорію, основні положення якої полягають у тому, що в людини перинатальні події відповідають процесу вагітності, пологів і післяпологового періоду.

Вивченню особливостей перинатального розвитку дитини присвячені роботи А. Бертіні, Т. Верні, І. Добрякова, Н. Коваленко, М. Одена, Г. Філіппової, Д. Чемберлена. Питання становлення психіки людини на найбільш ранніх етапах онтогенезу піднімали такі вчені, як М. Айнсворт, Дж. Боулбі, С. Гроф, А. Запорожець, О. Ранк, З. Фройд та інші дослідники.

Науковці Ф. Лейк, Ф. Мод та Н. Фодор порушують питання впливу травми народження на все подальше життя людини. Виховання в утробі матері - одна з основних тем у роботах А. Бертіні, Л. Венгер, Н. Венгер, Е. Пилюгіна, які підкреслюють значення пренатального досвіду. Сучасну перинатальну психологію можна охарактеризувати як сферу дослідження, що займається вивченням розвитку дитини та її взаємозв'язків із батьками (насамперед із матір'ю) у період від підготовки батьків до запліднення та до завершення процесу сепарації дитини від матері, а також досліджує вплив цього періоду на її подальший розвиток, методи психопрофілактики та психокорекції, спрямовані на підтримку психологічного благополуччя матері та дитини.

Мета роботи – висвітлити особливості впливу психічного стану вагітної жінки на розвиток дитини, аналіз адаптивної поведінки, стилю переживання вагітності й умов підбору психокорекційних методик, що сприяють освоєнню материнської ролі та усвідомленню відповідальності за здоров'я дитини, формування емоційного зв'язку з немовлям. Для досягнення мети здійснено аналіз нормативних документів, актуальних наукових публікацій, узагальнення та систематизація, сформовано загальний висновок.

Основна частина. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), здоров'я – стан повного фізичного, духовного та соціального добробуту особи, а не лише відсутність хвороби і фізичних дефектів у людини. Зауважимо, перинатальна психологія - галузь психологічної науки, яка займається вивченням розвитку дитини та її взаємозв'язків із батьками, насамперед із матір'ю, у період від підготовки батьків до зачаття й до завершення основних вікових стадій сепарації дитини від матері; у широкому значенні – період від зачаття до трирічного віку дитини, а у більш вузькому розумінні – це період від зачаття до кінця першого року життя малюка [3].

О. Романів, Б. Найд зазначають, що перинатальна психологія являє собою окремий напрям психологічної науки, що вивчає особливості психічного розвитку людини на ранніх етапах онтогенезу – від моменту зачаття до перших років життя [18]. У той час як у перинатології використовується біологічна термінологія на позначення стадій внутрішньоутробного розвитку – таких як зародок, ембріон чи плід, – у перинатальній психології

поширеним є вживання понять «пренейт» або «ненароджена дитина». Така зміна термінів має концептуальне значення: вона підкреслює визнання суб'єктності майбутньої дитини та наявності в неї власного психоемоційного досвіду ще до моменту народження, акцентуючи на важливості врахування її стану, реакцій і взаємодій.

На думку провідних науковців у галузі перинатальної психології, серед найактуальніших напрямів сучасних досліджень виокремлюються такі: вивчення психологічних чинників, що впливають на зачаття, перебіг вагітності, процес пологів і особливості раннього дитинства; аналіз ставлення жінки до зачаття та пологів з урахуванням її початкового психофізіологічного стану, дослідження процесу формування емоційного зв'язку в діаді «мати – дитина», а також особливостей психічного розвитку пренатальної дитини та немовляти; удосконалення та впровадження інноваційних методів психологічного дослідження, спрямованих на ефективне розв'язання психологічних завдань у пренатальному, інтранатальному та постнатальному періодах; розроблення систем раннього психологічного втручання на всіх етапах репродуктивного процесу – від планування вагітності, її виношування, пологів до післяпологового періоду – з метою оптимізації перебігу кожного з них; дослідження специфіки надання психологічної підтримки сім'ям, які пережили перинатальну втрату або народження дитини з патологіями розвитку; опрацювання психологічних аспектів, пов'язаних із проблемами безпліддя, використанням допоміжних репродуктивних технологій, у тому числі й сурогатного материнства та процедур екстракорпорального запліднення [9].

Порівняно нещодавно існувала думка про те, що новонароджена дитина не має чутливості та пам'яті. Однак з розвитком діагностичних технологій, що дозволили зазирнути в порожнину матки, виявилося, що плід в утробі матері живе своїм цілком активним життям, здатний сприймати вплив різних подразників і реагувати на них. Батьки повинні знати, що сенсорні системи плода розвиваються нерівномірно, однак із його формуванням та дозріванням починають функціонувати з різною інтенсивністю і в різному обсязі, впливаючи на роботу інших систем. Так, шкірна чутливість виявляється вже з 7-го тижня від моменту зачаття, функція вестибулярного апарату – із 12-го, смакових сосочків – із 14-го, органів зору й слуху – із 16-18-го тижнів. Дослідження показали, що музичний вплив на орган слуху малюка в утробі матері викликає зміну його серцебиття. З 22-го тижня вагітності відзначаються адекватні рухові та емоційно-виразні реакції дитини на позитивні та негативні стимули у смаковій, тактильній і слуховій чутливості, а з 26-28-го тижнів – мімічне вираження таких фундаментальних емоцій, як радість, сум, здивування, страх, гнів, відраза. Варто наголосити також, що структура мозку немовляти у 24-28 тижнів з моменту зачаття відповідає будові доношеної дитини та дорослої людини.

З позиції перинатальної психології, значної уваги заслуговують особливість впливу психічного стану жінки на розвиток дитини. Емоції, що випробовуються матір'ю, впливають на плід, оскільки плацентарний бар'єр пропускає ендорфіни й катехоламіни, що виділяються при цьому. Тому стан вагітної в критичні періоди може істотно впливати на особливості психічних функцій майбутньої дитини, що формуються, а значить, і визначати багато в чому його життєвий сценарій [15]. Слід підкреслити, що для дитини більш небезпечні стреси та депресивні епізоди у другому й третьому триместрах вагітності, які можуть призвести не тільки до післяпологової депресії у матері, а й до психічних порушень у дитини, навіть до психологічних проблем у підлітковому віці – підвищеної тривожності, проблем із самооцінкою.

Т. Знаменська та коло науковців, спираючись на результати досліджень, пояснюють зв'язок між стресом матері і подальшим розвитком дитини [2, 4, 10]. Так, учені наголошують, що в навколоплідному середовищі та системі живлення плода виявляються гормони стресу матері, що свідчить про те, що плід також зазнає стресового впливу. Це може негативно позначатися на формуванні мозку, нервової системи та обміну речовин плода під час внутрішньоутробного розвитку. Важливим є факт наявності досліджень, які підтверджують: у дітей, чиї матері під час вагітності відчували високий рівень стресу, частіше виявляються підвищені прояви тривожності, депресивні стани, а також емоційні та поведінкові порушення. Також такі діти можуть мати труднощі з емоційною саморегуляцією, схильність до агресії та ускладнення в соціальній взаємодії. Окрім того, у дітей, народжених від жінок, які зазнали стресу в умовах війни, часто спостерігається висока чутливість до стресових ситуацій, проблеми з увагою, навчальною діяльністю та поведінкою тощо.

Варто підкреслити, що успішна адаптація жінки до вагітності корелює з успішною адаптацією до материнства, і передбачає: задоволеність своєю роллю, материнську компетентність, відсутність проблем у взаєминах із дитиною, успішний розвиток немовлят, збереження почуття власної цінності тощо. Важливо враховувати зв'язок психологічного стану жінки в період вагітності з успішним виношуванням дитини, перебігом вагітності та пологів, особливостями післяпологового періоду. Виходячи з цього, особливу увагу необхідно зосередити на адаптивну поведінку вагітних у період вагітності.

Протягом вагітності змінюється сценарій адаптивної поведінки жінки, і якщо процес адаптації йде успішно - жінка планомірно просувається до реалізації нової ролі (матері), яка стає можливою для неї після пологів.

Однак у кожному триместрі вагітності жінка стикається із певними труднощами, які можна класифікувати так: сімейні конфлікти ~ 30% (середня величина за трьома триместрами); фізіологічні проблеми ~ 20%;тривожність, страх перед пологами ~ 20%; матеріальні проблеми ~ 10%; неповна сім'я

~ 10%; невпевненість у своїх силах ~ 10%. Ураховуючи різні сценарії адаптивної поведінки жінки, висвітлимо стилі переживання вагітності майбутньої матері.

Адекватний стиль. Перебіг вагітності без деструктивних, тривалих та сильних емоцій. У першому триместрі можливе зниження настрою без депресивних епізодів; у другому – благополучний емоційний стан; у третьому –підвищення тривожності зі зниженням до останніх тижнів вагітності. Активність жінки спрямована на підготовку до пологів і післяпологового періоду. При адекватному стилі перше ворушіння дитини вагітні відчувають у 16-20 тижнів, воно приємне за соматичним відчуттям, ставлення позитивне.

Тривожний стиль. Стан жінки тривожний, зі страхом та занепокоєннями, (живіт надто великого чи надто маленького розміру), соматичний компонент сильно виражений за типом хворобливого стану. У першому триместрі відзначається тривожний чи депресивний стан; у другому – повторюються тривожні чи депресивні епізоди, пригніченість, зневіра, сльози; у третьому – цей стан посилюється. Активність пов'язана зі страхом за результат вагітності, пологів і післяпологовий період. Перше ворушіння відчувається рано, супроводжується тривалими сумнівами. Жінка весь час до них прислухається, переживає з тривогою чи переляком як часті ворушіння, так і тривала їхня відсутність. При цьому можливі різні больові відчуття, які надалі супроводжуються тривогою з приводу свого здоров'я та здоров'я дитини.

Такі вагітні часто відвідують або змінюють лікарів, ходять на безліч (нерідко непотрібних) обстежень, активно відстежують додаткові відомості, вивчають літературу, шукають відповіді на запитання в інтернеті тощо.

Ейфоричний стиль. Цьому стилю характерне некритичне ставлення до можливих проблем вагітності й материнства. Жінка вибудовує нереальні фантазії з приводу вагітності та перебігу пологів, не бачить реалій післяпологового періоду. Вона неадекватно оцінює все, що відбувається. Диференційоване ставлення до характеру ворушіння дитини відсутнє, вона не може її охарактеризувати. Можливі ускладнення до кінця вагітності та при пологах, неблагополуччя в післяпологовому періоді. Якщо до пологів не проводиться психокорекція, то в післяпологовому періоді часто виникають проблеми щодо ставлення матері до немовляти, зниження чутливості тощо.

Ігноруючий стиль. Жінка занадто пізно усвідомлює себе вагітною. Зміна стану може інтерпретуватися як отруєння, грип, порушення менструального циклу, що супроводжується почуттям прикрості або неприємного здивування. Живіт занадто маленький, соматичний компонент або не виражений взагалі, або навіть кращий стан, ніж до вагітності. Перше ворушіння дитини відчувається дуже пізно, наступні носять характер фізіологічних переживань, а до кінця вагітності доставляють фізичну незручність. Динаміка емоційного стану по триместрах або не спостерігається, або відзначається підвищення активності й загального емоційного тонусу до третьому триместру, але він не пов'язаний із підготовкою до пологів і зустрічі з дитиною, а є радше компенсаторною реакцією майбутньої матері з огляду на наближення суттєвих змін її житті.

Амбівалентний стиль. Загальна симптоматика вагітності подібна до тривожного стилю. Характерні різкі зміни настрою (сьогодні вагітність бажана, завтра – ні), протилежні за фізичними й емоційними відчуттями переживання ворушіння дитини, часто виникають больові відчуття. Негативні емоції інтерпретуються жінками як страх за дитину, за результат вагітності та пологів. Можливі депресивні епізоди. Майбутні матері схильні шукати причини свого неблагополуччя у зовнішніх обставинах – звинувачують, наприклад, у всіх бідах родичів, сусідів та інших. При психологічній корекції вкрай необхідне настроювання жінки на прекрасне почуття вагітності.

Відкидаючий стиль. Ідентифікація вагітності супроводжується негативними емоціями, уся симптоматика виражена різко негативно фізично й емоційно. Вагітність сприймається як покарання, перешкода; ворушіння дитини – фізіологічно неприємне, супроводжується незручністю та гидливістю. До кінця вагітності можливі сплески депресивного й афективного станів. Кожен етап може викликати дискомфорт та сприйматись як певне обмеження свободи.

Відзначимо, що адекватний стиль переживання вагітності співвідноситься з адекватною цінністю дитини; тривожний та амбівалентний – з підвищеною або зниженою; якщо жінка ігнорує вагітність – із низькою цінністю та заміною на інші пріоритети. Дуже складний для психологічної корекції ейфоричний стиль, у якому цінність дитини неадекватна. Піднесений настрій та некритичне ставлення до змін у житті – наслідок особистісної незрілості й неготовності до прийняття материнської ролі. Жінка не усвідомлює, що вже не може зняти із себе відповідальність за дитину. Крім того, будь-яке порушення ідеального перебігу вагітності та пологів веде до різкої та сильної зміни настрою [11].

Професіонали галузі перинатальної психології (Л. Герасименко, Р. Ісаков, А. Скрипніков) доводять те, що психологічні проблеми дитини беруть свій початок від періоду вагітності, пологів і раннього післяпологового періоду матері, що залежать від індивідуальних психологічних реакцій матері, її способу мислення та поведінки [19]). Очевидно, що вагітність під час війни з повітряними тривогами, обстрілами, а також нерозумінням, що буде далі, постає значним психологічним і фізіологічним викликом для жінки. Такий стан може спричиняти не тільки природне підвищення тривоги чи коливання настрою, але й збільшувати ймовірність виникнення психічних розладів [20].

Вагітні жінки, які перебувають у стані хронічного

стресу, стикаються зі значним негативним впливом на їхнє фізичне та емоційне здоров'я. Цей стрес не лише збільшує ризик ускладнень вагітності, таких як прееклампсія, передчасні пологи та низька маса тіла дитини при народженні, але й може мати довгострокові наслідки для розвитку дитини. Діти, матері яких переживали постійний стрес під час вагітності, частіше мають неврологічні та емоційні порушення в подальшому житті. Для того, щоб зменшити негативний вплив стресу на вагітних жінок та їхніх дітей, критично важливо забезпечити медичну, психологічну та соціальну підтримку. Крім того, вкрай необхідно створювати, а також впроваджувати спеціалізовані програми, які будуть спрямовані на підтримку вагітних, особливо тих, хто перебуває в кризових умовах [7].

Так, у сучасній науково-педагогічній літературі приділяється особлива увага питанню психоемоційної підтримки майбутньої матері, підкреслюється значення створення сприятливого емоційного середовища, необхідність формування позитивного ставлення до материнства [8, 13, 14, 16, 21].

П. Ахмадпур та інші науковці підкреслюють, що враховуючи вплив материнської ролі на інші аспекти життя жінки та догляду за дитиною, створення позитивного досвіду пологів та посилення впевненості матері є критично важливим завданням для медичних працівників і держави загалом [1].

Підтримка жінки під час вагітності є надзвичайно важливою і значущою, оскільки в цей період вона стає більш емоційно вразливою та нестабільною. Більшість жінок сприймають вагітність як унікальний досвід, що супроводжується як емоційними переживаннями, так і внутрішніми змінами.

Емоційні стани безпосередньо впливають на організм вагітної через гормональну регуляцію. Оскільки плід пов'язаний із матір'ю єдиною кровоносною системою (на певних етапах розвитку), емоції жінки мають вплив і на дитину. Тривога, страх, занепокоєння викликають біохімічні зміни, які зазвичай активують реакції боротьби або втечі, проте під час вагітності така фізична відповідь не реалізується. Як наслідок – накопичується напруження, що позначається на функціонуванні судин: артерії звужуються, знижується кровотік до внутрішніх органів, що призводить до нестачі кисню. Для того, щоб допомогти жінці впоратися з емоційним напруженням, необхідною є професійна психологічна допомога. Виходячи з цього, доходимо висновку, що емоційне самопочуття вагітної впливає не лише на процес розвитку плода, а й на її психічне здоров'я після народження дитини та її подальше життя [6].

Більшість стратегій, які допомагають підтримувати психічне здоров'я вагітної в часі війни – соціальна підтримка, фізична активність, здоровий сон, менеджмент дистресу. У цьому контексті здійснюється підбір психокорекційних методик для вагітних і породіль, що сприяють освоєнню материнської ролі й усвідомленню відповідальності за життя та здоров'я дитини. Наведемо приклади таких програм для жінок, які чекають на дитину.

1. Для розвитку творчості та креативності зазвичай використовують: арт-терапевтичні моделі, спрямовані на розвиток самовираження та самопізнання жінки (і її чоловіка), здібностей до конструктивних дій, адекватних емоційних реакцій у стресовій ситуації, позитивної установки на успішні пологи. Ефективність цього виду терапії ніяк не залежить від віку, здібностей. Головним завданням є відновлення гармонії з собою, виплеснути, вималювати, дати вихід емоціям і стресам, що накопичилися, переосмислити, знайти рішення. На папері можна зобразити все те, про що в реальному житті людина вважає за краще промовчати – глибокі переживання, нездійсненні страхи, внутрішні конфлікти. які важко вербалізувати, але які знаходять вихід у кольорах, образах, формах.

Арт-терапія може виконувати профілактичну функцію та бути достатньо корисною для всіх жінок як у період підготовки до вагітності, так і на будь-якому її етапі. З корекційною метою вона особливо рекомендована жінкам, які відчувають підвищену тривожність, страхи, мають фізіологічні ускладнення, негативний досвід попередніх пологів або перебувають у складних життєвих обставинах, зокрема залишилися без партнера. Проведення арт-терапії повинно здійснюватися кваліфікованим фахівцем із відповідним досвідом роботи з вагітними. Жінки мають бути поінформовані про потенційні переваги та ризики терапії й надати згоду на її застосування. Разом із тим, ефективність арт-терапевтичної роботи значною мірою залежить від професійного розуміння фахівцем особливостей перинатального періоду, індивідуального психологічного стану вагітної та ретельного підбору адаптованих технік [12].

Саме тому арт-терапія вважається одним із найпростіших та найбільш ефективних способів пізнання самого себе; техніка постановки родового голосу та навчання співу родової пісні дозволяють знизити больовий синдром під час пологів, сформувати позитивні емоційні взаємини з дитиною; класична музика може мати заспокійливий вплив на серцебиття плода в утробі матері, а також сприяти розвитку ще ненародженої дитини, відтворення заспокійливої музики, особливо класичної, може стати простим, але потужним способом сприяти здоровому фізичному та психоемоційному розвитку плода. «Батьки, які вмикають заспокійливу музику, можуть стимулювати вегетативну систему плода. Наші результати свідчать про те, що ці зміни в динаміці серцевого ритму плода відбуваються миттєво під час короткочасних коливань», – дуже влучні слова Еріка Алонсо Абарка-Кастро із команди науковців із Мексики.

Таким чином, під час вагітності розмова, спів, музика й читання дитині – постають чудовими способами налагодження взаємної емоційної прихильності.

2. Для зниження психоемоційної напруги, досягнення глибокої релаксації, що сприятливо впливає на процес пологів, застосовуються дихальні

вправи (тілесно-орієнтований підхід). Дихання – це швидкий інструмент для заспокоєння. Завдяки простим вправам можна швидко заспокоїтися, узяти під контроль тривогу та прояви стресу. Варто відзначити, що репетиції родової поведінки допомагають закріпленню, кодуванню пам'яті, формують стійке самовладання, адаптивну поведінку, гальмують дезадаптивну поведінку.

Виходячи з вищезазначеного, дихальні практики є достатньо ефективним інструментом для поліпшення психоемоційного стану людей різного віку. Отримані результати сучасних досліджень свідчать про їхню універсальність, адже вікові особливості не впливають на результативність. Це відкриває перспективи для широкого застосування дихальних вправ у терапевтичних, корекційних та оздоровчих програмах, проте для максимальної ефективності їх необхідно адаптувати до специфічних потреб різних демографічних груп [5].

У період вагітності дихальні вправи виступають не лише інструментом фізичного розслаблення, а й потужним засобом саморегуляції емоційного стану. Через усвідомлене дихання жінка вчиться фокусувати увагу на теперішньому моменті, що знижує вплив тривожних думок і внутрішніх конфліктів. Ритмічне, глибоке дихання активізує механізми самозаспокоєння, що особливо цінно в умовах гормональної нестабільності та психоемоційної вразливості, характерних для перинатального періоду. Більше того, дихальні практики створюють простір для внутрішнього діалогу матері з дитиною, формуючи глибший емоційний зв'язок між ними. Цей простий, але ефективний інструмент можна адаптувати під різні етапи вагітності, що робить його доступним і цінним ресурсом у системі психологічного супроводу майбутніх матерів. Його застосування не потребує спеціального обладнання чи підготовки, що дозволяє жінці самостійно використовувати ці практики в повсякденному житті.

3. Метод природного дітонародження (Г. Дік-Ріда), основна ідея якого полягає в тому, що страх, напруженість та біль нерозривно пов'язані між собою. [17]. Це хибне коло можна розірвати, якщо вагітна в антенатальному періоді отримає пояснення, у чому сутність пологів, що народження дитини має бути радістю для жінки, а не мукою. Досягнути успіху можна шляхом глибокої релаксації: тіло повністю розслаблене – неможливо відчути страх. Зазначимо, що емоційна сфера майбутньої матері не може формуватися у відриві від мікросоціуму – сім'ї. Виникає потреба у формуванні нової сімейної культури.

Акцентуємо увагу й на тому, що під час вагітності сімейна культура може значно впливати на здоров'я матері й розвитку дитини. Важливо, щоб вагітна жінка та її партнер мали гармонійні стосунки, взаємну підтримку та розуміння. Чоловік й інші члени сім'ї повинні враховувати зміни в ролях та обов'язках під час вагітності й після народження дитини. Відкрите та чесне спілкування між членами сім'ї сприяє кращому розумінню та подоланню будь-яких проблем, пов'язаних із вагітністю. Підготовка до пологів та перших місяців життя дитини може бути здійснена за допомогою спільної участі в навчаннях, обговореннях літератури, рекомендацій фахівців, практики медитацій і візуалізацій тощо, що сприяють зближенню пари, зміцненню довіри в сім'ї.

З огляду на це, сім'я у повній мірі повинна підтримувати здоров'я вагітної жінки, забезпечувати здорове харчування, фізичну активність, уникати шкідливих звичок. Необхідно створити атмосферу, яка сприяє емоційному благополуччю вагітної жінки, уникнути стресу й сприяти позитивним емоціям. Підвищення статусу сім'ї та материнства – запорука здорового майбутнього покоління. Усе вищезазначене підкреслює вплив сім'ї на психологічний стан майбутньої матері, родина є ключовим чинником її емоційного благополуччя.

Сім'я виступає своєрідним емоційним фоном, на якому формується внутрішнє відчуття безпеки та впевненості вагітної жінки. Турбота, уважність, доброзичливість і готовність до спільної відповідальності з боку партнера та близьких людей сприяють зниженню тривожності, нормалізації сну, покращенню самооцінки та стабілізації гормонального фону. Саме в сім'ї жінка може знайти підтримку в моменти невпевненості, страху або фізичного дискомфорту, що природно виникають у процесі вагітності. Відсутність емоційного зв'язку чи розуміння в родині, навпаки, може поглибити відчуття самотності та викликати емоційні розлади. Тому важливо усвідомлювати, що роль сім'ї під час вагітності полягає не лише в побутовій допомозі, а насамперед у формуванні стабільного, ресурсного середовища, яке є основою психічного здоров'я майбутньої матері, гармонійного розвитку дитини ще до її народження, розвитку безпечної прив'язаності між матір'ю і немовлям.

Висновки. Ураховуючи те, що первинна психопрофілактика включає охорону здоров'я майбутніх поколінь, гігієну шлюбу й зачаття, охорону матері від можливих шкідливих впливів на плід та організацію пологової допомоги, можна дійти висновку про необхідність розвитку сучасних форм психопрофілактики жінок у період вагітності, а також народження дитини.

Варто зауважити, що не лише війна є стресовим фактором під час вагітності, а і сама вагітність, її паритет, наявність соматичного захворювання впливає на емоційну сферу майбутньої матері. Тому активне та систематичне використання психотерапевтичних заходів профілактичного або коригуючого характеру в жінок надає значний результат збереження фізичного і психічного здоров'я майбутньої дитини та забезпечить у подальшому її гармонійний розвиток, благополуччя, успішну соціалізацію й адаптацію у суспільстві.

Список літератури

1. Ahmadpour P, Jahanfar S, Hamed Bieyabanie M, Mirghafourvand M. Predictors of maternal role adaptation in Iranian women: A cross-sectional study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2022;22:367. DOI: 10.1186/s12884-022-04702-2.
2. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardaji A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. Vaccine. 2017;35(48):6492-500. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.049.
3. Evertz K, Janus L, Linder R, editors. Handbook of Prenatal and Perinatal Psychology: Integrating Research and Practice. Springer International Publishing; 2021.
4. Williamson L. Prenatal stress can program a child's brain for later health issues. American Heart Association News. 2021 May 6 [cited 2023 Oct]. Доступно: https://www.heart.org/en/news/2021/05/06/prenatal-stress-can-program-a-childs-brain-for-later-health-issues
5. Василенко ММ, Омельченко ТГ, Корнєва ЮВ. Вплив дихальних практик на психоемоційний стан осіб різного віку. Науковий часопис Українського державного університету імені Михайла Драгоманова. 2024;3К;144-49. DOI: 10.31392/UDU-nc.series15.2024.3K(176).31.
6. Гордієнко Є. Психосоціальна допомога жінкам під час вагітності та в післяпологовий період в умовах війни в Україні. Вісник Приазовського державного технічного університету. Серія: Соціально-гуманітарні науки. 2024;1(12). DOI: 10.31498/2617-2038.2024.12.320240.
7. Григорян НА, Тіщенко ОМ. Психофізіологічні наслідки стресу під час вагітності у військових умовах для здоров'я матері та дитини. Сучасні питання акушерства та гінекології: збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету, м. Харків, 04 квітня 2025 року. Харків: ХНМУ; 2025. с. 19-21.
8. Ємець ОЯ. Особливості стабілізації психоемоційного стану жінок у пренатальний та постнатальний періоди. Наука і освіта. 2018;9-10:28-33.
9. Жданова ІВ, Малєєва КА. Актуальні питання перинатальної психології. Riga: Publishing House «Baltija Publishing»; 2020. 94 с.
10. Знаменська Т, Зброжик Є, Воробйова О, Нікуліна Л, Голота Т. Вплив психоемоційного стресу у вагітних та породіль на стан новонароджених під час військової агресії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(4):5-11.
11. Кирилова ДС. Психологічна готовність до материнства в структурі життєвих смислів жінки: теоретико-методологічний аналіз. Психологія: реальність і перспективи. 2017;8:101-4.
12. Мілютіна КЛ, Макарук КМ. Психологічне благополуччя вагітних жінок під час війни. Журнал сучасної психології. 2022;3:92-100.
13. Наконечна А. Перинатальна психологія: емоційне вигорання матері. Гуманітарні студії. 2022;10(1):109-16.
14. Пахаренко ЛВ. Клінічні настанови Квінсленда: Індукція пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;1:31-55.
15. Підчасов ЄВ, Чепелєва НІ. Психологічна особливість сформованості ставлення до материнства жінок, які мають перших дітей до 3 років. Науковий вісник УжНУ. Психологія. 2022;3:35-9.
16. Булатевич НМ. Пренатальна психологія та психологія батьківства: методичні рекомендації до вивчення навчальної дисципліни. Навчально-методична розробка. Київ: Вид-во НПУ імені М. П. Драгоманова; 2021. 40 с.
17. Романів ОП, Надь БЯ. Перинатальний період як особливий етап становлення особливостей психічного здоров'я особистості. Україна. Здоров'я нації. 2017;3:212-15.
18. Скрипніков АМ, Герасименко ЛО, Ісаков РІ. Перинатальна психологія. Київ: Видавничий дім «Медкнига»; 2017. 168 с.
19. Татарчук Т, Єфіменко О, Мироненко О, Мневець Р. Наслідки впливу воєнного стресу на репродуктивне здоров'я жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2024;2:28-34. DOI: 10.18370/2309-4117.2024.72.28-34.
20. Шрамко І. Соціальна підтримка жінок у період вагітності та після пологів: емпіричні дослідження. Наукові записки НУ «Острозька академія». Психологія. 2018;7:108-13.

References

1. Ahmadpour P, Jahanfar S, Hamed Bieyabanie M, Mirghafourvand M. Predictors of maternal role adaptation in Iranian women: A cross-sectional study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2022;22:367. DOI: 10.1186/s12884-022-04702-2.
2. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardaji A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. Vaccine. 2017;35(48):6492-500. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.049.
3. Evertz K, Janus L, Linder R, editors. Handbook of Prenatal and Perinatal Psychology: Integrating Research and Practice. Springer International Publishing; 2021.
4. Williamson L. Prenatal stress can program a child's brain for later health issues. American Heart Association News. 2021 May 6 [cited 2023 Oct]. Available from: https://www.heart.org/en/news/2021/05/06/prenatal-stress-can-program-a-childs-brain-for-later-health-issues
5. Vasylenko MM, Omel'chenko TH, Kornieva YuV. Vplyv dykhal'nykh praktyk na psykhoemotsiinyi stan osib riznoho viku [The impact of breathing practices on the psycho-emotional state of people of different ages]. Naukovyi chasopys Ukrains'koho derzhavnoho universytetu imeni Mykhaila Drahomanova. 2024;3K:144-49. DOI: 10.31392/UDU-nc.series15.2024.3K(176).31 (in Ukrainian).
6. Hordiienko Ye. Psykhosotsial'na dopomoha zhinkam pid chas vahitnosti ta v pisliapolohovyi period v umovakh viiny v Ukraini [Psychosocial assistance to women during pregnancy and the postpartum period in conditions of war in Ukraine]. Visnyk Pryazovs'koho derzhavnoho tekhnichnoho universytetu. Seriia: Sotsial'no-humanitarni nauky. 2024;1(12). DOI: 10.31498/2617-2038.2024.12.320240 (in Ukrainian).
7. Hryhorian NA, Tischenko OM. Psykhofiziolohichni naslidky stresu pid chas vahitnosti u viis'kovykh umovakh dlia zdorov'ia materi ta dytyny [Psychophysiological consequences of stress during pregnancy in military conditions for the health of mother and child]. Contemporary issues of obstetrics and gynecology: collection of abstracts of the All-Ukrainian scientific and practical conference

dedicated to the 220th anniversary of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, April 4, 2025. Kharkiv: KNMU; 2025. p. 19-21. (in Ukrainian).
8. Yemets' OIa. Osoblyvosti stabilizatsii psykhoemotsiinoho stanu zhinok u prenatal'nyi ta postnatal'nyi periody [Features of stabilizing the psycho-emotional state of women in the prenatal and postnatal periods]. Nauka i osvita. 2018;9-10;28-33. (in Ukrainian).
9. Zhdanova IV, Malieieva KA. Aktual'ni pytannia perynatal'noi psykholohii [Current issues of perinatal psychology]. Riga: Publishing House «Baltija Publishing»; 2020. 94 p. (in Ukrainian).
10. Znamens'ka T, Zbrozhyk Ye, Vorobiova O, Nikulina L, Holota T. Vplyv psykhoemotsiinoho stresu u vahitnykh ta porodil' na stan novonarodzhenykh pid chas viis'kovoi ahresii [The impact of psycho-emotional stress in pregnant and postpartum women on the condition of newborns during military aggression]. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatal'na medytsyna. 2023;13(4):5-11. (in Ukrainian).
11. Kyrylova DS. Psykholohichna hotovnist' do materynstva v strukturi zhyttievykh smysliv zhinky: teoretyko-metodolohichnyi analiz [Psychological readiness for motherhood in the structure of a woman's life meanings: theoretical and methodological analysis]. Psykholohiia: real'nist' i perspektyvy. 2017;8:101-4. (in Ukrainian).
12. Miliutina KL, Makaruk KM. Psykholohichne blahopoluchchia vahitnykh zhinok pid chas viiny [Psychological well-being of pregnant women during war]. Zhurnal suchasnoi psykholohii. 2022;3:92-100. (in Ukrainian).
13. Nakonechna A. Perynatal'na psykholohiia: emotsiine vyhorannia materi [Perinatal psychology: emotional burnout of the mother]. Humanitarni studii. 2022;10(1):109-16. (in Ukrainian).
14. Pakharenko LV. Klinichni nastanovy Kvinslenda: Induktsiia polohiv [Queensland Clinical Guidelines: Induction of Labour]. Reproduktyvne zdorov'ia zhinky. 2020;1:31-55. (in Ukrainian).
15. Pidchasov YeV, Chepelieva NI. Psykholohichna osoblyvist' sformovanosti stavlennia do materynstva zhinok, yaki maiut' pershykh ditei do 3 rokiv [Psychological peculiarity of the formation of attitudes towards motherhood in women who have their first children under 3 years old]. Naukovyi visnyk UzhNU. Psykholohiia. 2022;3:35-9. (in Ukrainian).
16. Bulatevych NM. Prenatal'na psykholohiia ta psykholohiia bat'kivstva: metodychni rekomendatsii do vyvchennia navchal'noi dystsypliny. Navchal'no-metodychna rozrobka [Prenatal Psychology and Parenting Psychology: Methodological Recommendations for Studying the Academic Discipline. Educational and Methodological Development]. Kyiv: Vyd-vo NPU imeni M. P. Drahomanova; 2021. 40 p. (in Ukrainian).
17. Romaniv OP, Nad' BIa. Perynatal'nyi period yak osoblyvyi etap stanovlennia osoblyvostei psykhichnoho zdorov'ia osobystosti [The perinatal period as a special stage of the formation of the characteristics of the mental health of the individual]. Ukraina. Zdorov'ia natsii. 2017;3:212-15. (in Ukrainian).
18. Skrypnikov AM, Herasymenko LO, Isakov RI. Perynatal'na psykholohiia [Perinatal Psychology]. Kyiv: Vydavnychyi dim «Medknyha»; 2017. 168 p. (in Ukrainian).
19. Tatarchuk T, Yefimenko O, Myronenko O, Mnevets' R. Naslidky vplyvu voiennoho stresu na reproduktyvne zdorov'ia zhinky [The consequences of war stress on women's reproductive health]. Reproduktyvna endokrynolohiia. 2024;72:28-34. DOI: 10.18370/2309-4117.2024.72.28-34. (in Ukrainian).
20. Shramko I. Sotsial'na pidtrymka zhinok u period vahitnosti ta pislia polohiv: empirychni doslidzhennia [Social support for women during pregnancy and postpartum: empirical research]. Naukovi zapysky NU «Ostroz'ka akademiia». Psykholohiia. 2018;7:108-13. (in Ukrainian).

Відомості про авторів
Дьоміна О.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8098-4665.

Information about the author
Domina O.V. –Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology № 3, Kharkiv National Medical University. Kharkiv, Ukraine. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8098-4665.

Дата першого надходження рукопису до видання: 16.06.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 27.06.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Дьоміна О.В., 2025

Scientific reviews УДК 616.071+616.34-616.379-008.64

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ШЛУНКА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Дрібнюк Л.В., Федорак В.М., Іванців О.Р.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова:
морфофункціональні зміни, шлунок, цукровий діабет, слизова оболонка, епітеліальні клітини, кислототвірна функція.

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 82-89.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.13*

E-mail: *olga_ivantsiv@ukr.net*

Резюме *– Ідентичність морфологічної будови щура та людини дозволяє моделювати патологічні процеси та екстраполювати їх на людський організм, з метою розроблення корекційно-оптимізаційних стратегій запобігання деструктивним змінам та ефективних методів медикаментозного лікування патологічних станів.*

Мета дослідження *- огляд кейсів та сучасних наукових розробок з оцінки особливостей морфофункціональних змін шлунка статевозрілих щурів при експериментальному цукровому діабеті. У статті проаналізовано особливості морфофункціональної динаміки шлунка, які включають зміни у структурі слизової оболонки та епітеліальних клітинах, зміни рухливості шлунка та кислотної функції. У межах дослідження розглянуто провідні розробки сучасних науковців у сфері обраної проблематики. Встановлено, що серед основних морфофункціональних змін учені детермінують: зміни слизової оболонки, що проявляються в потовщенні слизової оболонки; зміни епітеліальних клітин у вигляді появи дистрофічних перебудов; зміни в кислотній функції шлунка, що знаходять вираження у зниженні секреторної активності; зміни моторики шлунка. З'ясовано, що основними причинами морфофункціональних змін шлунка при цукровому діабеті сучасні учені виокремлюють гіперглікемію, порушення метаболізму та запальні процеси. Вплив зазначених станів проявляється в ослабленні захисних механізмів організму, зниженні антиоксидантного і антимікробного захисту, що врешті призводить до порушення морфофункціонального стану. Визначено, що на тлі цукрового діабету доволі часто розвиваються ознаки діабетичного гастропарезу, що виникає через порушення моторики шлунка. Доведено, що дослідження впливу цукрового діабету на морфофункціональні зміни шлунка щурів в експериментальних умовах слугують основою для ефективного вдосконалення практичних методів медикаментозного лікування патологічних станів.*

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF STOMACH IN DIABETES. A LITERATURE REVIEW

Dribniuk L.V., Fedorak V.M., Ivantsiv O.R.

Key words: *morphofunctional changes, stomach, diabetes mellitus, mucosa, epithelial cells, acid secretion.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 82-89.

Resume. *The morphological similarity between rats and humans enables the modeling of pathological processes and their extrapolation to the human organism for the purpose of developing corrective and optimization strategies to prevent destructive changes and to enhance the effectiveness of pharmacological treatments.*

The aim of this study *is to review current scientific findings and case analyses assessing the features of morphofunctional changes in the stomach of sexually mature rats under experimental diabetes mellitus.*

This article analyzes the morphofunctional dynamics of the stomach, including changes in the structure of the mucosa and epithelial cells, alterations in gastric motility, and acid-producing function. Key scientific contributions in this field are discussed. The review identifies several major morphofunctional changes observed by researchers: thickening of the gastric mucosa, dystrophic remodeling of epithelial cells, reduced gastric acid secretion, and impaired gastric motility.

Hyperglycemia, metabolic disturbances, and inflammation are highlighted as the primary causative factors of these morphofunctional alterations. Their impact results in weakened defense mechanisms, diminished antioxidant and

antimicrobial protection, ultimately disrupting gastric structure and function. The study emphasizes that diabetic gastroparesis – resulting from impaired motility – often develops against the background of diabetes.
Experimental research on the effects of diabetes mellitus on rat gastric morphology and function provides a foundation for improving pharmacological treatment strategies for pathological gastrointestinal conditions.

Вступ. Проблема трансформації тканин і органів при цукровому діабеті позиціонується особливо актуально. Це зумовлено поширеністю захворювання в сучасному світі та постійним зростанням показників захворюваності на цукровий діабет. За даними ВООЗ, у світі на цукровий діабет страждають понад 537 мільйонів людей. В Україні офіційно налічується приблизно 1,3 мільйона хворих, переважна більшість з яких мають діабет другого типу. В Івано-Франківській області станом на 2024 рік зафіксовано 269 нових випадків захворювання, що перевищує кількість у 2023 році. Загальна кількість хворих на діабет на Прикарпатті становить близько 60 тисяч осіб, серед яких — 549 дітей з інсулінозалежною формою хвороби. У низці досліджень зауважується, що в 70-80% хворих на діабет спостерігаються зміни функціонування шлунково-кишкового тракту, що мають складний патогенез [1].

За основними структурними особливостями травна система щура гомологічно відповідає травній системі людини. У зовнішньому аспекті шлунок щура майже повністю відтворює форму шлунка людини. Разом із тим, шлунок щура є двопорожнинним, із виокремленням стравохідного відділу (передшлункову зону) та власне шлунка, що складає відмінність від шлунка людини. Щур лабораторний, як одна з найбільш популярних експериментальних моделей для наукового дослідження травної системи, застосовується для вивчення морфологічної специфіки черевної порожнини та морфофункціональних змін за умов впливу різноманітних чинників, у тому числі і цукрового діабету. Теоретико-методологічна основа дослідження морфофункціональних змін шлунка при патологічних процесах цукрового діабету детермінована низкою напрацювань світової наукової спільноти та демонструє важливість поглибленого вивчення специфіки окремих морфологічних та функціональних змін. Це дозволяє формувати нові концепції патогенетичного лікування захворювань органів травної системи, зокрема підшлункової залози та шлунка, у хворих на цукровий діабет у клінічну практику [2-4].

Сучасна стратегія в лікуванні цукрового діабету володіє векторністю корекції хронічної гіперглікемії та підтримки низьких рівнів глікованого гемоглобіну (HbA1c). Водночас, недостатньо уваги клініцистів зосереджено на лікуванні таких ускладнень, як діабетичний гастропарез чи інші супутні захворювання шлунка. У той же час, діабетичний гастропарез охоплює безліч нейром'язових дисфункцій шлунка, у тому числі, аномалії шлункової скоротливості та міоелектричної діяльності, що суттєво погіршує якість життя хворих [5].

Практична значимість результатів дослідження вбачається у можливості застосування вченими-морфологами в інноваційних медичних розробках, у використання антидіабетичних препаратів, які б володіли нейропротекторною дією та підвищували захисні властивості слизової оболонки шлунка.

У доступній науковій літературі відзначаються роботи, присвячені морфологічним та функціональним змінам шлунка щурів при цукровому діабеті [6-7]. Публікації Федченко, Akimov та ін. актуалізують експериментальне моделювання патологічних станів травної системи хворих на цукровий діабет [8-9]. Костіцька присвячує наукові розвідки морфологічним та функціональним змінам шлунка щурів під деструктивним впливом гіперглікемії, порушення метаболізму та запальних процесів, що розвиваються на тлі цукрового діабету [10]. Як свідчать дослідження Ткач та ін., Coskun та ін. ураження шлунка під дією цукрового діабету підсилюються за умови наявності інших деструктивних чинників – стресу, вікових змін тощо [11-12].

Esteves-Monteiro та ін. переконують, що щури зазнають значного ремоделювання шлунково-кишкового тракту, помітних змін у нейрональних популяціях та підвищеного оксидативного стресу – чинників, які сприяють функціональним та морфологічним змінам, що спостерігаються у пацієнтів з діабетом [13]. Yin та ін. досліджували вплив та механізми електроакупунктури на акомодацію шлунка, шлункову дизритмію та спорожнення шлунка у щурів з цукровим діабетом, індукованим стрептозотоцином [14].

Yarandi & Srinivasan переконують, що діабет уражає майже кожну частину шлунково-кишкового тракту, від стравоходу до прямої кишки, та викликає різноманітні симптоми [15]. Учені Darvhekar та ін. підсумовують основні зміни в морфології шлунка щурів та розглядають можливі механізми цих змін, зосереджуючись на оксидативному стресі, факторах росту та змінах гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту, викликаних діабетом [16].

Наслідки оксидативного стресу можуть сприяти розвитку ускладнень цукрового діабету. Аномально високий рівень вільних радикалів при оксидативному стресі та зниження механізмів антиоксидантного захисту при цукровому діабеті можуть стати причиною розвитку інсулінорезистентності, пошкодження клітинних органел, посилення перекисного окиснення ліпідів. Також, окиснювальний вплив діабету на шлунок демонструється порушенням окремих біохімічних індикаторів. Зміни моторики шлунково-кишкового тракту вивчають Demedts та ін. [17]. Автори виявили прогресуюче зменшення кількості нітренергічних нейронів у мієричному сплетенні антрального відділу шлунка та порожньої кишки, тоді

як кількість холінергічних нейронів не була змінена.

Специфіку кишкової мікрофлори у щурів з діабетом досліджували Wei та ін., Zhang та ін. [18, 19]. Водночас, публікація Turkyilmaz та ін. позиціонує шлунок одним із органів, які найбільше уражаються діабетичними ускладненнями [20]. Автори досліджують вплив цинку як захисного засобу для покращення протидії ураженням шлунка, викликаних діабетом.

Yilmaz-Ozden та ін. - пом'якшувальний вплив ванадію на оксидативний стрес у тканині шлунка щурів з діабетом. Автори переконують, що оксидативний стрес відіграє важливу роль у патогенезі діабету та у виникненні діабетичних ускладнень та вважають, що ванадій може бути використаний для пом'якшувального ефекту [21].

Стабільний науковий інтерес до проблематики та значна дослідженість окреслених питань зумовлюють актуальність розширеного аналізу морфологічної та функціональної динаміки шлунка щурів за умов захворювання цукрового діабету. Існує необхідність комплексного підходу до заповнення прогалин у попередніх наукових напрацюваннях, що дозволить розробляти інноваційні способи корекції та запобігти морфофункціональним змінам шлунка хворих на діабет.

Дослідження є фрагментом фінансованої комплексної теми Івано-Франківського національного медичного університету «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної системи при цукровому діабеті», номер держреєстрації – 0116U003598.

Мета роботи - огляд кейсів та сучасних наукових розробок стосовно оцінки особливостей морфофункціональних змін шлунка статевозрілих щурів при експериментальному цукровому діабеті.

Матеріал і методи

Стаття включає емпіричні результати, які формують інформаційне забезпечення для підтвердження припущення щодо значущості впливу цукрового діабету на функціонування травної системи у щурів. Комплексний підхід, використаний у статті, сприяє відтворенню аспектів досліджуваного впливу. Для підтвердження теоретичної частини застосовані емпіричні методи, зокрема, контент-аналіз публікацій, що містять нові підходи та розробки з досліджуваних питань.

Системний та комплексний аналіз наукових публікацій, що представлені в авторитетних виданнях та індексуються в провідних наукометричних наукових базах Scopus та Web of Science, дозволив підтвердити вплив цукрового діабету на динаміку стану та функцій шлунка щурів. Критеріями включення та виключення публікацій слугував просторово-часовий індикатор та рівень достовірності першоджерел.

Методологія дослідження сформована низкою загальних наукових методів, зокрема, аналізом та синтезом, порівнянням, систематизацією, узагальненням та абстракцією. Ці методи дозволили сформувати власну оцінку впливу цукрового діабету на морфофункціональні зміни шлунка щура. Значна увага приділена деструктивним критичним наслідкам та можливостям їх запобіганню чи пом’якшення у клінічній практиці.

Обмеження дослідження передбачені складністю експериментальної перевірки теоретичних висновків.

Результати дослідження та їх обговорення

Цукровий діабет – це метаболічне захворювання, що характеризується гіперглікемією та недостатністю секреції або дії ендогенного інсуліну, що спричиняє численні побічні негативні ефекти для організму. Особливого впливу зазнає шлунково-кишковий тракт. Хоча екзогенний інсулін та інші ліки можуть контролювати чимало аспектів впливу діабету на органи та тканини, численні ускладнення залишаються поширеними й надзвичайно впливовими в контексті тривалості та якості життя хворих на цукровий діабет.

Шлунок належить до органів, які найбільше уражаються діабетичними ускладненнями. Зважаючи на специфіку структурно-функціональних особливостей будови шлунка щурів, науковою спільнотою досліджується характер впливу різних дестабілізуючих, деструктивних чи шкідливих чинників на стан шлунка та окремих його морфем, а також відслідковуються відповідні наслідкові морфофункціональні зміни.

Як продемонстрували попередні дослідження, у шлунку діабетичних щурів спостерігалися ознаки гіперплазії слизової оболонки [22]. Нейроендокринна атрофія шлунка, що спостерігається при діабеті, може бути наслідком підвищеного рівня соматостатину в плазмі, що надходить із залоз, а посилений ріст слизової оболонки кишечнику може бути прямо чи опосередковано пов'язаний з підвищеною внутрішньопросвітною концентрацією глюкози при діабеті [22].

Вторинний розвиток мікро- та макроангіопатій, гастропатії, гастропарезу, виразки шлунка на сьогодні зафіксовані численними практичними спостереженнями. Fregonesi та ін. проводили кількісне дослідження м'язово-кишкового сплетення шлунка щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом [23]. Результати дослідження на щурах з діабетом, індукованим стрептозотоцином, акцентували зміни, що відбуваються в тонкій та товстій кишках. Водночас, автори наголошували, що зміни в нейронах нервових сплетень, крім зміни перистальтики кишечнику, чинять суттєвий вплив на моторику шлунка, що спричиняє його розширення та уповільнення процесу спорожнення, порушуючи координацію між шлунком та дванадцятипалою кишкою та, в цілому, деструктивно впливаючи на процес травлення [23].

На тлі цукрового діабету доволі часто розвиваються ознаки поширеного ускладнення – діабетичного гастропарезу. Захворювання виникає як наслідок порушення моторики шлунка. Клінічними проявами є нудота, здуття живота, зниження маси тіла одночасно з швидким насиченням. Поглинання їжі доволі часто не збалансовується рівнями ендогенної секреції інсуліну чи екзогенному введенню його

аналогів, що спричиняє розвиток вагомих клінічних симптомів [24].

Внаслідок впливу цукрового діабету змін зазнає товщина м'язової оболонки [25]. При цьому, як свідчать спостереження, збільшується кількість колагену в підслизовому шарі, що спричиняє механічні розлади перистальтики. Як свідчать результати досліджень Костіцької І., у щурів з діабетом відзначається руйнування окремих нейронів, причиною чому слугує явище коліквaційного некрозу [10]. При цьому, нейроплазма включала чимало вакуоль та мієліноподібних включень, що свідчить про активний розвиток діабетичної гастропатії в нелікованих тварин із цукровим діабетом.

На продовження, публікації An дозволяють оцінити межі впливу гігенаміну на процесу апоптозу та проліферації клітин гладких м'язів шлунка. Науковцем доведено ефективність використання екстракту на основі *Aconitum Cadnicadi Debx* для оптимізації рівня проліферації гладких міоцитів, пригнічення їх апоптозу, що сприяє оптимізації моторики шлунка [6].

Моделювання алоксанового діабету в експериментальних щурів під впливом екстракту *Musa sapientum L,* продемонструвало вплив екстракту на збільшення часу спорожнення шлунка, достовірне зниження рівня глюкози (P<0,01), скорочувальної здатності дна шлунка, а також на зменшення симптомів діабетичного гастропарезу. Висновки дослідника доцільно зауважувати в процесі розробки нових препаратів для лікування цукрового діабету [16].

Розширений аналіз векторності впливу цукрового діабету на морфофункціональні зміни шлунка щурів дають змогу розробляти нові методики лікування хворих на діабет. Окремі дослідження актуалізують клінічну ефективність прокінетиків із селективною агоністичною дією на рецептори серотоніну, позитивний вплив антиоксидантів на глікемічні профілі, позитивний вплив водного екстракту стевії тощо [26]. Загалом, можна стверджувати, що сучасні медикаментозні стратегії підтримки хворих на цукровий діабет повинні володіти вираженим антигіперглікемічним ефектом, що інтенсифікує протидіабетичну активність, а також антигіперліпідемічною та антиоксидантною дією. Детермінована потреба в оптимізації рівня чутливості клітин до інсуліну, що набуває особливої уваги в разі прогресуючої форми захворювання.

Публікація Coskun актуалізує потенціал ендокриноцитів власних залоз шлунка щодо синтезу греліну, рівень якого суттєво зменшується при цукровому діабеті. Автором з'ясовано, що у діабетичних щурів уведення греліну значно підвищувало рівень шлункової каталази, супероксиддисмутази, глутатіонредуктази. Це репрезентує протектуючу дію греліну в разі застосування його для щурів із цукровим діабетом [12].

Вплив цукрового діабету на морфофункціональну динаміку шлунка щурів підсилюється чинником вікових змін. Зокрема, як свідчать імуногістохімічні дослідження, спрямовані на оцінювання вікових змін слизової оболонки шлунка, показники площі загоєння виразки шлунка позиціонуються обернено пропорційними показникам віку. При цьому, регенерація слизової оболонки шлунка супроводжувалась інтенсифікацією проліферації клітин, мінімізацією запальних процесів, реепітелізацією слизової, покращенню процесів надходження кисню та поживних речовин до основи виразки, що інтенсифікувало процес регенерації [27].

Ґрунтовні дослідження змін слизової оболонки шлунка старіючих щурів з діабетом демонструють гіперплазію поверхневих і фовеолярних слизових клітин, деструктивні зміни в головних та парієтальних клітинах, накопичення дезорганізованих колагенових фібрил у периваскулярній сполучній тканині. Зазначене переконливо демонструє підсилювальний ефект вікового чиннику на вплив цукрового діабету в контексті морфофункціональних змін шлунка. У сучасній науковій літературі висвітлено основні патогенетичні механізми розвитку діабетичної гастропатії. Серед них – концепція токсичності постпрандіальної гіперглікемії, теорія автономної нейропатії, підвищений рівень *Helicobacter pylori*, тривалий психоемоційний стрес тощо [1, 2, 10]. Водночас, на процеси регуляції моторики шлунка чинить значний вплив вегетативна нервова система.

Новітні дослідження Abas та ін. репрезентують ефективність комбінованого лікування нарингіном та цинком щодо змін шлунка у діабетичних щурів [16]. Запропонований авторами метод дозволяє зменшити вплив оксидативного стресу та мінімізувати процеси запалення. Дещо раніше Lin та ін. позиціонували вегетативну нейропатію, що уражає шлунково-кишкову систему, основним проявом діабетичної нейропатії [28]. Авторами доведено, що у випадку діабетичних щурів спорожнення шлунка може бути уповільнене або прискорене. Результати розробок Lin та ін. дозволили по-іншому оцінити патофізіологію діабетичної гастропатії на основі диференційованого дослідження патернів іннервації слизової оболонки та м'язових шарів [28].

Doganyigit та ін. дослідили гістологічний, імуногістохімічний та біохімічний вплив перги, доданої до раціону щурів з діабетом у різних дозах, на експресію лептину та греліну. Дослідження виявило структурне порушення та некротичні ділянки в епітелії та залозах тканини шлунка щурів [29].

Дослідниками Niu та ін. досліджено вплив екстракту насіння глоду на функцію шлунково-кишкового тракту щурів з діабетичним гастропарезом, що позиціонується поширеним хронічним ускладненням цукрового діабету [30]. Можливий механізм впливу автори вбачали у зменшенні оксидативного стресу, регуляції секреції шлунково-кишкових гормонів. Автори переконують, що гіперглікемія слугує основною причиною оксидативного стресу як каталізатора багатьох ускладнень діабету, що призводить до дисфункції клітин. У зв'язку з цим, Niu та ін. позиціонують антиоксидантну терапію розумним вибором для лікування діабетичного гастропарезу [30]. Загалом, різноманітні пептиди, що секретуються шлунково-

кишковим трактом, володіють визначальним впливом на процеси регуляції моторики шлунково-кишкового тракту. Особливу роль більшість дослідників відводять греліну, гастрину та мотиліну, припускаючи, що регулювання греліну є потенційно важливою стратегією лікування гастропарезу в діабетичних щурів. Експресія греліну в шлунку у щурів із діабетичним гастропарезом була значно нижчою, ніж у нормальних щурів. Мотилін – гормон, що регулює моторику шлунково-кишкового тракту, водночас, гастрин стимулює не лише секрецію шлункової кислоти, але й моторику антрального відділу шлунка. У пацієнтів з діабетичним гастропарезом вивільняється надмірна кількість мотиліну та гастрину, що порушує моторику шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, при експериментальному цукровому діабеті у щурів-самців спостерігаються основні типи морфофункціональних змін шлунка, що підтверджено численними дослідженнями. До морфологічних змін належать: зміни слизової оболонки (потовщення або ущільнення слизової оболонки шлунка, що може бути зумовлене, у тому числі запальними процесами на тлі цукрового діабету); динаміка стану епітеліальних клітин (ураження епітелію може проявлятися, серед іншого, у вигляді дистрофічних змін; порушення кислототвірної функції шлунка (підвищення або зниження рівня секреції кислоти у шлунку може бути спричинене порушеннями роботи клітин, які виробляють кислоту, під впливом цукрового діабету); зміни ритму та сили скорочень шлунка (порушення безпосередньо впливає на процес травлення та всмоктування поживних речовин); зміни функції секреції слизу та виділення ферментів.

Сучасне лікування діабетичного гастропарезу та інших супутніх захворювань шлунка, головним чином, повинно бути спрямоване на корекцію харчового статусу, контролю рівня глюкози в крові, боротьбу з оксидативним стресом. Варто зауважити, що тривале застосування може спричинити резильєнтність організму до дії препаратів та зумовити низку побічних ефектів, що часто призводить до невдачі лікування. У зв’язку з цим, розроблення безпечних та ефективних засобів лікування деструктивних змін шлунка, що є наслідком діабету, потребує додаткової уваги. Це дозволить формувати нові концепції патогенетичного лікування захворювань травної системи у хворих на цукровий діабет у клінічній практиці [30-32].

Згідно з висновками Європейського конгресу у Delphi, в якому взяли участь 40 експертів з 19 європейських країн, ключовими консервативними методами лікування діабетичного гастропарезу є дієтотерапія, застосування антагоністів дофаміну-2 та агоністів рецепторів 5-НТ4, що підтвердили свою клінічну ефективність. Стосовно застосування інгібіторів протонної помпи, протиблювальних препаратів, прокінетиків та нейромодуляторів, то вони показані за наявності відповідних клінічних симптомів [33].

Завдяки взаємозв’язку міжм’язового нервового сплетення Мейснера та Ауербаха та гормону греліну, можлива підтримка сталого шлункового тиску, що координує його перистальтику з чергуваннями скорочення та розслаблення пілоричного сфінктера та забезпечує порційне надходження хімусу до дванадцятипалої кишки. При цьому швидкість переміщення хімусу збільшується під час розтягнення наповненого шлунка та під впливом гастрину, що продукується ендокриноцитами власних залоз [34]. Цукровий діабет є одним із чинників, які можуть призводити до порушення евакуаторної функції шлунка та розвитку гастропатії.

Висновки

Шлунок належить до органів, які найбільше уражаються діабетичними ускладненнями. Дослідження спрямоване на теоретичне узагальнення сучасних наукових концепцій, теоретико-методологічних підходів та практичних результатів дослідницьких проєктів у галузі морфологічних та функціональних змін шлунка щурів при цукровому діабеті. У статті запропоновано новий підхід до вирішення наукового завдання ефективної протидії деструктивним змінам стану шлунка за умов дії цукрового діабету та вторинних чинників – вікових змін, оксидативного стресу тощо, а також детермінована можливість корекції зазначених змін.

Основними причинами морфофункціональних змін шлунка при цукровому діабеті виокремлюють гіперглікемію, порушення метаболізму та запальні процеси. Вплив зазначених станів проявляється в ослабленні захисних механізмів організму, зниженні антиоксидантного і антимікробного захисту, що врешті призводить до морфофункціональної динаміки. Також, на тлі цукрового діабету доволі часто розвиваються ознаки діабетичного гастропарезу, що виникає через порушення моторики шлунка. Дослідники актуалізують значимість регулювання вивільнення пептидів, корекцію харчового статусу, контролю рівня глюкози в крові, боротьбу з оксидативним стресом, а також пропонують використовувати екстракти глоду, стевії та інші експериментально тестовані речовини для пом’якшення впливу цукрового діабету на морфофункціональний стан шлунка.

Результати дослідження актуалізують потребу поглибленого вивчення адаптивності та резильєнтності шлунка до впливу деструктивних факторів цукрового діабету та обґрунтовують доцільність пошуку інноваційних методів лікування, зважаючи на специфіку динаміки окремих структурно-функціональних елементів шлунково-кишкового тракту щурів. Оскільки щур лабораторний є однією з найбільш популярних експериментальних моделей для наукового дослідження травної системи, подальші наукові розробки дозволять вдосконалювати практичні методи медикаментозного лікування патологічних станів.

Перспективи подальших розробок. У подальшому плануємо провести морфометричну оцінку стінки шлунка щурів при цукровому діабеті, хронічному стресі та їх комбінації. Оцінити товщину

оболонок її стінки: слизової, підслизової основи, м'язової та серозної оболонок в умовах хронічного стресу, діабету та при поєднаному впливі цих двох патологічних станів.

Список літератури

1. Ханенко ОБ, Попович ЮІ, Левченко ВА, Іванців ОР, Білінський ІІ. Ушкодження селезінки та імунної системи в цілому при цукровому діабеті (огляд літератури). Проблеми ендокринної патології. 2024;81(2):74-83. https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.2.10

2. Білаш СМ, Проніна ОМ, Коптев ММ. Морфологія шлунка щурів при експериментальному введенні кріоконсервованої плаценти. Полтава: Копір-сервіс; 2018. 82 с.

3. Іванців ОР. Морфологічні зміни ендокриноцитів підшлункової залози на фоні медикаментозного лікування цукрового діабету ексенатидом та інсуліном у щурів. Морфологія. 2020;13(3):132-36. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.132-136

4. Ivantsiv OR, Fedorak VM, Bilinskyi II, Popovych YuI, Fedorak VV. Morphofunctional state of pancreas in rats with diabetes mellitus. Art of Medicine. 2024;1:271-77. https://doi.org/10.21802/artm.2024.1.29.271

5. Andrews CN, Woo M, Buresi M, Curley M, Gupta M, Tack J, et al. Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: Randomized placebo-controlled crossover pilot trial. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(1):e13958. https://doi.org/10.1111/nmo.13958.

6. An JM, Kim E, Lee HJ, Park MH, Son DJ, Hahm KB. Dolichos lablab L. extracts as pharmanutrient for stress-related mucosal disease in rat stomach. J Clin Biochem Nutr. 2020;67(1):89-101. doi: 10.3164/jcbn.20-11.

7. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev. 2014;94(2):329-54. doi: 10.1152/physrev.00040.2012.

8. Федченко СМ, Кондаурова ГЮ. Морфометричні показники слизової оболонки шлунка щурів у постнатальному онтогенезі. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013;8(3):136-38.

9. Akimov OY, Mischenko AV, Kostenko VO. Influence of combined nitrate and fluoride intoxication on connective tissue disorders in rats gastric mucosa. Archives of the Balkan Medical Union. 2019;54(3):417-21.

10. Костіцька ІО. Оптимізація комплексного лікування морфологічних проявів діабетичного гастропарезу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2016;16(4):261-66.

11. Ткач СМ, Паньків ВІ, Доготар ВБ, Юзвенко ВС. Діабетичний гастропарез: сучасні дані щодо епідеміології, патофізіології, діагностики та лікування. Огляд літератури. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;3:78-86. http://doi.org/10.30978/CEES-2022-3-78.

12. Coskun ZM, Sacan O, Karatug A, Turk N, Yanardag R, Bolkent S, et al. Regulation of oxidative stress and somatostatin, cholecystokinin, apelin gene expressions by ghrelin in stomach of newborn diabetic rats. Acta Histochem. 2013;115(7):740-7. doi: 10.1016/j.acthis.2013.03.001.

13. Esteves-Monteiro M, Ferreira-Duarte M, Vitorino-Oliveira C, Costa-Pires J, Oliveira S, Matafome P, et al. Oxidative Stress and Histomorphometric Remodeling: Two Key Intestinal Features of Type 2 Diabetes in Goto–Kakizaki Rats. Int J Mol Sci. 2024;25(22):12115. doi: 10.3390/ijms252212115.

14. Yin J, Chen J, Chen JD. Ameliorating effects and mechanisms of electroacupuncture on gastric dysrhythmia, delayed emptying, and impaired accommodation in diabetic rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(4):563-70. doi: 10.1152/ajpgi.00252.2009.

15. Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(5):611-24. doi: 10.1111/nmo.12330.

16. Abas AS, Sherif MH, Ibrahim S. Effects of Naringin and Zinc Treatment on Biochemical, Molecular, and Histological Alterations in Stomach and Pancreatic Tissues of STZ-Induced Diabetic Rats. Adv Biol. 2025;9(4):2400688. doi: 10.1002/adbi.202400688.

17. Demedts I, Masaoka T, Kindt S, De Hertogh G, Geboes K, Farre R, et al. Gastrointestinal motility changes and myenteric plexus alterations in spontaneously diabetic biobreeding rats. J Neurogastroenterol Motil. 2013;19(2):161-70. doi: 10.5056/jnm.2013.19.2.161.

18. Wei X, Tao J, Xiao S, Jiang S, Shang E, Zhu Z, et al. Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota. Sci Rep. 2018;8(1):3685. doi: 10.1038/s41598-018-22094-2.

19. Zhang Q, Yu H, Xiao X, Hu L, Xin F, Yu X. Inulin-type fructan improves diabetic phenotype and gut microbiota profiles in rats. PeerJ. 2018;6:e4446. doi: 10.7717/peerj.4446.

20. Turkyilmaz IB, Bayrak BB, Sacan O, Mutlu O, Akev N, Yanardag R. Zinc supplementation restores altered biochemical parameters in stomach tissue of STZ diabetic rats. Biol Trace Elem Res. 2021;199(6):2259-65. doi: 10.1007/s12011-020-02352-z.

21. Yilmaz-Ozden T, Kurt-Sirin O, Tunali S, Akev N, Can A, Yanardag R. Ameliorative effect of vanadium on oxidative stress in stomach tissue of diabetic rats. Bos J Basic Med Sci. 2014;14(2):105-9. doi: 10.17305/bjbms.2014.2273.

22. Nwokolo CU, Debnam ES, Booth JD, Sim R, Sankey EA, Dhillon AP, et al. Neuroendocrine changes in rat stomach during experimental diabetes mellitus. Dig Dis Sci. 1992;37(5):751-56. doi: 10.1007/BF01296434.

23. Fregonesi CE, Miranda-Neto MH, Molinari SL, Zanoni JN. Quantitative study of the myenteric plexus of the stomach of rats with streptozotocin-induced diabetes. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(1):50-3. doi: 10.1590/S0004-282X2001000100011.

24. Chen XY, Han X, Yu Z, Xu B. Effect of electroacupuncture combined with mosapride on gastric motility in diabetic gastroparesis rats. Zhongguo Zhen Jiu. 2022;42(3):298-302. doi: 10.13703/j.0255-2930.20210212-0001.

25. Lacy BE, Tack J, Gyawali CP. AGA Clinical practice update on management of medically refractory gastroparesis: expert review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(3):491-500. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.038.

26. Othman FM, El-Sawi MR, Shabana SM. Stevia extract safeguards rats from diabetic renal injury by mitigating markers of inflammation, oxidative stress, and apoptosis. Toxicology and Environmental Health Sciences. 2023;15(4):351-67. doi: 10.1007/s13530-023-00188-3.

27. Li L, Wang L, Long R, Song L, Yue R. Prevalence of gastroparesis in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2023;13(1):14015. doi: 10.1038/s41598-023-41112-6.

28. Lin YY, Tseng TJ, Hsieh YL, Luo KR, Lin WM, Chiang H, et al. Depletion of peptidergic innervation in the gastric mucosa of streptozotocin-induced diabetic rats. Exp Neurol. 2008;213(2):388-96. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.07.001.
29. Doganyigit Z, Yakan B, Soylu M, Kaymak E, Okan A, Silici S. Histological, immunohistochemical and biochemical effects of bee bread on stomach tissue of obese rats. Bratisl Lek Listy. 2020;121(7):504-11. doi: 10.4149/bll_2020_083.
30. Niu Z, Yan M, Zhao X, Jin H, GongY. Effect of hawthorn seed extract on the gastrointestinal function of rats with diabetic gastroparesis. South African journal of botany. 2020 ;130:448-55. doi: 10.1016/j.sajb.2020.01.032.
31. Mai W, Fan YS, Miao FR, He C, Huang LL, Zhao XJ, et al. Effect of electroacupuncture combined with Zhuang-medicine-thread moxibustion on silent information regulator-1/nuclear factor κB signaling pathway in gastric antrum of diabetic gastroparesis rats. Zhen Ci Yan Jiu. 2021;46(10):837-44. doi: 10.13702/j.1000-0607.200942.
32. Lerkdumnernkit N, Sricharoenvej S, Lanlua P, Niyomchan A, Baimai S, Chookliang A, et al. The Effects of Early Diabetes on Duodenal Alterations in the Rats. Int J Morphol. 2022;40(2):389-95.
33. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. United European Gastroenterol J. 2021;9(3):287-306. doi: 10.1002/ueg2.12060.
34. Луцик ОД, Чайковський ЮБ, редактори. Гістологія. Цитологія. Ембріологія. Вінниця: Нова книга; 2018. 592 с.

References

1. Khanenko OB, Popovych YuI, Levchenko VA, Ivantsiv OR, Bilins'kyi II. Ushkodzhennia selezinky ta imunnoi systemy v tsilomu pry tsukrovomu diabeti (ohliad literatury) [Damage to the spleen and the immune system as a whole in diabetes mellitus (literature review)]. Problemy endokrynnoi patolohii. 2024;2:74-83. https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.2.10. (in Ukrainian).
2. Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM. Morfolohiia shlunka schuriv pry eksperymental'nomu vvedenni kriokonservovanoi platsenty [Morphology of the stomach of rats after experimental administration of cryopreserved placenta]. Poltava: Kopir-servis; 2018. 82 p. (in Ukrainian).
3. Ivantsiv OR. Morfolohichni zminy endokrynotsytiv pidshlunkovoi zalozy na foni medykamentoznoho likuvannia tsukrovoho diabetu eksenatydom ta insulinom u schuriv [Morphological changes in pancreatic endocrinocytes following drug treatment of diabetes mellitus with exenatide and insulin in rats]. Morfolohiia. 2020;13(3):132-36. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.132-136. (in Ukrainian).
4. Ivantsiv OR, Fedorak VM, Bilinskyi II, Popovych YuI, Fedorak VV. Morphofunctional state of pancreas in rats with diabetes mellitus. Art of Medicine. 2024;1:271-77. https://doi.org/10.21802/artm.2024.1.29.271.
5. Andrews CN, Woo M, Buresi M, Curley M, Gupta M, Tack J, et al. Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: Randomized placebo-controlled crossover pilot trial. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(1):e13958. https://doi.org/10.1111/nmo.13958.
6. An JM, Kim E, Lee HJ, Park MH, Son DJ, Hahm KB. Dolichos lablab L. extracts as pharmanutrient for stress-related mucosal disease in rat stomach. J Clin Biochem Nutr. 2020;67(1):89-101. doi: 10.3164/jcbn.20-11.
7. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev. 2014;94(2):329-54. doi: 10.1152/physrev.00040.2012.
8. Fedchenko SM, Kondaupova HIu. Mopfometpychni pokaznyky slyzovoi obolonky shlunka schupiv u postnatal'nomu ontohenezi [Morphometric parameters of the gastric mucosa of rats in postnatal ontogenesis]. Ukpains'kyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny. 2013;8(3):136-38. (in Ukrainian).
9. Akimov OY, Mischenko AV, Kostenko VO. Influence of combined nitrate and fluoride intoxication on connective tissue disorders in rats gastric mucosa. Archives of the Balkan Medical Union. 2019;54(3):417-21.
10. Kostits'ka IO. Optymizatsiia kompleksnoho likuvannia morfolohichnykh proiaviv diabetychnoho hastroparezu [Optimization of complex treatment of morphological manifestations of diabetic gastroparesis]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrains'koi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2016;16(4):261-66. (in Ukrainian).
11. Tkach SM, Pan'kiv VI, Dohotar VB, Yuzvenko VS. Diabetychnyi hastroparez: suchasni dani schodo epidemiolohii, patofiziolohii, diahnostyky ta likuvannia [Diabetic gastroparesis: current data on epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. A literature review]. Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurhiia. 2022;3:78-86. doi: 10.30978/CEES-2022-3-78. (in Ukrainian).
12. Coskun ZM, Sacan O, Karatug A, Turk N, Yanardag R, Bolkent S, et al. Regulation of oxidative stress and somatostatin, cholecystokinin, apelin gene expressions by ghrelin in stomach of newborn diabetic rats. Acta Histochem. 2013;115(7):740-7. doi: 10.1016/j.acthis.2013.03.001.
13. Esteves-Monteiro M, Ferreira-Duarte M, Vitorino-Oliveira C, Costa-Pires J, Oliveira S, Matafome P, et al. Oxidative Stress and Histomorphometric Remodeling: Two Key Intestinal Features of Type 2 Diabetes in Goto–Kakizaki Rats. Int J Mol Sci. 2024;25(22):12115. doi: 10.3390/ijms252212115.
14. Yin J, Chen J, Chen JD. Ameliorating effects and mechanisms of electroacupuncture on gastric dysrhythmia, delayed emptying, and impaired accommodation in diabetic rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(4):563-70. doi: 10.1152/ajpgi.00252.2009.
15. Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(5):611-24. doi: 10.1111/nmo.12330.
16. Abas AS, Sherif MH, Ibrahim S. Effects of Naringin and Zinc Treatment on Biochemical, Molecular, and Histological Alterations in Stomach and Pancreatic Tissues of STZ-Induced Diabetic Rats. Adv Biol. 2025;9(4):2400688. doi: 10.1002/adbi.202400688.
17. Demedts I, Masaoka T, Kindt S, De Hertogh G, Geboes K, Farre R, et al. Gastrointestinal motility changes and myenteric plexus alterations in spontaneously diabetic biobreeding rats. J Neurogastroenterol Motil. 2013;19(2):161-70. doi: 10.5056/jnm.2013.19.2.161.
18. Wei X, Tao J, Xiao S, Jiang S, Shang E, Zhu Z, et al. Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota. Sci Rep. 2018;8(1):3685. doi: 10.1038/s41598-018-22094-2.
19. Zhang Q, Yu H, Xiao X, Hu L, Xin F, Yu X. Inulin-type fructan improves diabetic phenotype and gut microbiota profiles in rats. Peer J. 2018;6:e4446. doi: 10.7717/peerj.4446.
20. Turkyilmaz IB, Bayrak BB, Sacan O, Mutlu O, Akev N, Yanardag R. Zinc supplementation restores altered biochemical parameters

in stomach tissue of STZ diabetic rats. Biol Trace Elem Res. 2021;199:2259-65. doi: 10.1007/s12011-020-02352-z.
21. Yilmaz-Ozden T, Kurt-Sirin O, Tunali S, Akev N, Can A, Yanardag R. Ameliorative effect of vanadium on oxidative stress in stomach tissue of diabetic rats. Bosn J Basic Med Sci. 2014;14(2):105-9. doi: 10.17305/bjbms.2014.2273.
22. Nwokolo CU, Debnam ES, Booth JD, Sim R, Sankey EA, Dhillon AP, et al. Neuroendocrine changes in rat stomach during experimental diabetes mellitus. Dig Dis Sci. 1992;37(5):751-56. doi: 10.1007/BF01296434.
23. Fregonesi CE, Miranda-Neto MH, Molinari SL, Zanoni JN. Quantitative study of the myenteric plexus of the stomach of rats with streptozotocin-induced diabetes. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(1):50-3. doi: 10.1590/S0004-282X2001000100011.
24. Chen XY, Han X, Yu Z, Xu B. Effect of electroacupuncture combined with mosapride on gastric motility in diabetic gastroparesis rats. Zhongguo Zhen Jiu. 2022;42(3):298-302. doi: 10.13703/j.0255-2930.20210212-0001.
25. Lacy BE, Tack J, Gyawali CP. AGA Clinical practice update on management of medically refractory gastroparesis: expert review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(3):491-500. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.038.
26. Othman FM, El-Sawi MR, Shabana SM. Stevia extract safeguards rats from diabetic renal injury by mitigating markers of inflammation, oxidative stress, and apoptosis. Toxicology and Environmental Health Sciences. 2023;15(4):351-67. doi: 10.1007/s13530-023-00188-3.
27. Li L, Wang L, Long R, Song L, Yue R. Prevalence of gastroparesis in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2023;13(1):14015. doi: 10.1038/s41598-023-41112-6.
28. Lin YY, Tseng TJ, Hsieh YL, Luo KR, Lin WM, Chiang H, et al. Depletion of peptidergic innervation in the gastric mucosa of streptozotocin-induced diabetic rats. Exp Neurol. 2008;213(2):388-96. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.07.001.
29. Doganyigit Z, Yakan B, Soylu M, Kaymak E, Okan A, Silici S. Histological, immunohistochemical and biochemical effects of bee bread on stomach tissue of obese rats. Bratisl Lek Listy. 2020;121(7):504-11. doi: 10.4149/bll_2020_083.
30. Niu Z, Yan M, Zhao X, Jin H, Gong Y. Effect of hawthorn seed extract on the gastrointestinal function of rats with diabetic gastroparesis. South African journal of botany. 2020;130:448-55. doi: 10.1016/j.sajb.2020.01.032.
31. Mai W, Fan YS, Miao FR, He C, Huang LL, Zhao XJ, et al. Effect of electroacupuncture combined with Zhuang-medicine-thread moxibustion on silent information regulator-1/nuclear factor κB signaling pathway in gastric antrum of diabetic gastroparesis rats. Zhen Ci Yan Jiu. 2021;46(10):837-44. doi: 10.13702/j.1000-0607.200942.
32. Lerkdumnernkit N, Sricharoenvej S, Lanlua P, Niyomchan A, Baimai S, Chookliang A, et al. The Effects of Early Diabetes on Duodenal Alterations in the Rats. Int J Morphol. 2022;40(2):389-95.
33. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. United European Gastroenterol J. 2021;9(3):287-306. doi: 10.1002/ueg2.12060.
34. Lutsyk OD, Chaikovs'kyi YuB, editors. Histolohiia. Tsytolohiia. Embriolohiia [Histology. Cytology. Embryology]. Vinnytsia: Nova knyha; 2018. 592 p. (in Ukrainian).

Відомості про авторів
Дрібнюк Л.В. – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна.
Федорак В.М. – канд.мед.наук, доцент кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна (ORCID ID: 0000-0003-4607-0496).
Іванців О.Р. – канд.мед.наук, доцент кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна (ORCID ID: 0000-0002-4366-6406).

Information about the authors
Dribniuk L.V. – Posrgraduate of the Department of Children's Surgery with a Course of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
Fedorak V.M. – PhD, Associate Professor at the Department of Children's Surgery with a course of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
Ivantsiv O.R. – PhD, Associate Professor at the Department of Children's Surgery with a course of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Дата першого надходження рукопису до видання: 07.07.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 17.07.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Дрібнюк Л.В., Федорак В.М., Іванців О.Р., 2025

Scientific reviews УДК 616.155.392-07-036 : 614.2 : 616-056.7

СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ З УРАХУВАННЯМ КОМОРБІДНОСТІ

Хіміон Л.В., Майкут-Забродська І.М.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м.Київ, Україна

Ключові слова: *хронічна мієлоїдна лейкемія, сімейна медицина, прогностичні шкали, стратифікація ризику, інгібітори тирозинкіназ, коморбідність, мультиморбідність.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 90-94.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.14*

E-mail:
ludmilahimion@hotmail.com
ivanna_zabrodska@ukr.net

Резюме. *Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) — це клональне мієлопроліферативне захворювання, що виникає внаслідок транслокації між хромосомами 9 та 22 і формування онкогенного гена BCR-ABL. Із впровадженням інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) терапія ХМЛ зазнала трансформації, що дозволило значно подовжити тривалість життя хворих. У зв'язку з цим зросла частка пацієнтів із тривалим перебігом захворювання та супутніми хронічними станами, а отже — й потреба в міждисциплінарному веденні, особливо на рівні первинної медичної допомоги.*

У статті висвітлено актуальні аспекти стратифікації ризику прогресування ХМЛ, що є важливою складовою клінічного маршруту пацієнтів, зокрема для сімейного лікаря. Наведено характеристику основних прогностичних шкал — Sokal, Hasford (Euro), EUTOS і ELTS — із поясненням їхньої структури, компонентів та клінічного значення. Розкрито їх роль не лише в оцінці ризику, але й у виборі ІТК першої лінії та прогнозуванні тривалості ремісії. Пояснюється, чому навіть без прямого розрахунку шкал сімейний лікар повинен орієнтуватися в їх логіці для обґрунтованого спілкування з пацієнтами та спеціалістами.

Окрему увагу приділено мультиморбідності, яка значною мірою визначає клінічний прогноз, хоча й не враховується формально в існуючих шкалах. Приклади клінічних ситуацій ілюструють, як наявність серцево-судинних, метаболічних або ниркових патологій може впливати на ведення хворого, зокрема вибір ІТК, необхідність частішого моніторингу чи зміну пріоритетів у лікуванні. Підкреслено значення сімейного лікаря у вчасному виявленні пацієнтів високого ризику та обґрунтуванні терміновості направлення.

Матеріал становить інструктивну базу для практичного використання стратифікаційних підходів при ХМЛ у сімейній медицині, сприяє більш точному прогнозуванню перебігу та індивідуалізації терапії.

RISK STRATIFICATION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN FAMILY MEDICINE PRACTICE, TAKING INTO ACCOUNT COMORBIDITY

Khimion L.V., Maikut-Zabrodska I.M.

Key words: *chronic myeloid leukemia, family medicine, prognostic scales, risk stratification, tyrosine kinase inhibitors, comorbidity, multimorbidity.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 90-94.

Resume. *Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disorder that arises from a translocation between chromosomes 9 and 22 and the formation of the oncogenic BCR-ABL gene. With the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs), CML therapy has undergone a transformation, significantly prolonging the life expectancy of patients. As a result, the proportion of patients with long-term disease and concomitant chronic conditions has increased, and with it the need for interdisciplinary management, especially at the primary care level.*

The article highlights the current aspects of risk stratification for CML progression, which is an important part of the clinical pathway for patients, particularly for family doctors. The main prognostic scales — Sokal, Hasford (Euro), EUTOS, and ELTS — are described, with an explanation of their structure, components, and clinical significance. Their role is revealed not only in risk assessment but also in the selection of first-line ITC and prediction of remission duration. It is explained why, even without direct calculation of the scales, family doctors should be familiar with their logic for informed

communication with patients and specialists.
Special attention is paid to multimorbidity, which largely determines the clinical prognosis, although it is not formally taken into account in existing scales. Examples of clinical situations illustrate how the presence of cardiovascular, metabolic, or renal pathologies can affect patient management, including the choice of ITC, the need for more frequent monitoring, or a change in treatment priorities. The importance of the family doctor in the timely identification of high-risk patients and the justification of urgent referral is emphasized.
The material provides an instructional basis for the practical use of stratification approaches in CML in family medicine, contributing to more accurate prognosis and individualization of therapy.

Вступ. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) належить до мієлопроліферативних злоякісних захворювань, на її частку припадає близько 15 % серед усіх випадків лейкемій у дорослого населення та приблизно 0,5 % серед загальної кількості нових випадків лейкемій у світі. Показники захворюваності на ХМЛ коливаються в межах 0,7–1,8 на 100 000 населення, а число пацієнтів із встановленим діагнозом ХМЛ сягає 5 мільйонів осіб [1-5]. Медіанний вік при встановленні діагнозу ХМЛ істотно варіює залежно від демографічних характеристик населення, рівня розвитку системи охорони здоров'я, економічних показників та інших регіональних особливостей, зазвичай перебуваючи в межах 35–65 років [4, 6, 7]. Згадані епідеміологічні дані вказують на те, що, хоча ХМЛ не є серед найпоширеніших онкологічних патологій, лікарі первинної медичної ланки, зокрема сімейної медицини, неминуче зустрічатимуться з такими пацієнтами у своїй клінічній практиці.

Актуальність питання для первинної медичної допомоги пацієнтам із ХМЛ пояснюється тим, що захворювання нерідко виявляють випадково під час планових профілактичних оглядів чи обстежень із приводу інших скарг, що потребує від сімейного лікаря високої клінічної настороженості щодо неспецифічної симптоматики та здатності коректно оцінювати зміни показників загального аналізу крові (ЗАК) [3].

Впровадження інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) стало проривом у терапії ХМЛ, що докорінно змінило прогноз захворювання, наблизивши тривалість життя пацієнтів до середньопопуляційної [8-11], і, як наслідок, призвело до зростання числа пацієнтів, які тривалий час живуть із діагнозом ХМЛ [4, 6-11]. У зв'язку з цим сімейні лікарі все частіше залучаються не лише до ранньої діагностики, а й до тривалого ведення таких хворих, що передбачає моніторинг побічних ефектів ІТК, а також контроль супутніх захворювань, які можуть виникати чи загострюватися під час перебігу основного процесу та його лікування [12-16]. Таким чином, роль первинної медичної ланки еволюціонує від переважно діагностичної до активної участі в комплексному довгостроковому супроводі пацієнтів з ХМЛ, що набуває особливого значення на тлі зростання частки пацієнтів з мультиморбідністю.

Мета дослідження - узагальнення інформації щодо ХМЛ для лікарів загальної практики-сімейної медицини в констексті актуальних підходів до стратифікації ризику ХМЛ

Стратифікація ризику при ХМЛ: інструменти для сімейного лікаря

Після встановлення діагнозу ХМЛ гематологи використовують спеціальні прогностичні шкали для оцінки ризику прогресування захворювання, вибору оптимальної тактики лікування та прогнозування відповіді на терапію. Хоча безпосередній розрахунок цих шкал є завданням спеціаліста, сімейному лікарю важливо мати уявлення про їх існування, компоненти та значення. Це сприяє кращому розумінню висновків гематолога, обговоренню прогнозу з пацієнтом та усвідомленню логіки призначеного лікування, що особливо актуально при веденні пацієнтів з коморбідностями.

Прогностичні шкали (Sokal, Hasford/Euro, ELTS/EUTOS): компоненти, інтерпретація та прогностичне значення

На сьогодні в клінічній практиці використовуються декілька основних прогностичних шкал для пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі: шкала Сокала (Sokal score), шкала Хасфорда (Hasford score, також відома як Euro score), шкала EUTOS (European Treatment and Outcome Study score) та найновіша з них – шкала ELTS (EUTOS long-term survival score) [3].

– **Шкала Сокала (Sokal score).** Розроблена ще до ери ІТК, але залишається валідною і широко використовується. Її компоненти включають вік пацієнта, розмір селезінки (вимірюється в сантиметрах нижче реберної дуги при пальпації), відсоток бластних клітин у периферичній крові та кількість тромбоцитів [3]. На основі розрахункового індексу пацієнти поділяються на групи низького, проміжного та високого ризику. Шкала Сокала, зокрема, зберігає свою цінність для прогнозування ймовірності досягнення успішної безмедикаментозної ремісії (TFR – treatment-free remission) після припинення ІТК.[44] Пацієнти з високим ризиком за шкалою Сокала мають коротшу загальну виживаність [1].

– **Шкала Хасфорда (Hasford score / Euro score).** Також розроблена в епоху лікування інтерфероном α, але адаптована і для використання в еру ІТК. Вона враховує більшу кількість параметрів: вік, розмір селезінки, відсоток бластів, відсоток еозинофілів, відсоток базофілів у периферичній крові та кількість тромбоцитів.[44] Як і шкала Сокала, вона класифікує пацієнтів на групи низького, проміжного та

високого ризику.

– **Шкала EUTOS (European Treatment and Outcome Study score).** Є простішою у використанні, оскільки базується лише на двох параметрах: розмірі селезінки та відсотку базофілів у периферичній крові. Однак вона може бути менш дискримінативною для виділення пацієнтів дуже високого ризику порівняно зі шкалами Sokal або ELTS.

– **Шкала ELTS (EUTOS long-term survival score).** Це найсучасніша шкала, розроблена спеціально для прогнозування ризику смерті, пов'язаної саме з ХМЛ (а не від інших причин), у пацієнтів, які отримують терапію ІТК [2]. Її компонентами є вік, розмір селезінки, відсоток бластів у периферичній крові та кількість тромбоцитів. Шкала ELTS набуває все більшої популярності, особливо в Європі, і також розподіляє пацієнтів на групи низького, проміжного та високого ризику смерті від ХМЛ [1].

Ці прогностичні системи допомагають гематологам ухвалювати рішення щодо вибору ІТК першої лінії. Наприклад, пацієнтам із високим ризиком за однією з цих шкал частіше можуть рекомендувати ІТК другого покоління (нілотиніб, дазатиніб, бозутиніб) замість іматинібу, оскільки вони можуть забезпечити швидшу та глибшу відповідь [3]. Крім того, ці шкали використовуються для загального прогнозування відповіді на терапію та тривалості життя.

Таблиця 1

Характеристика шкал стратифікації ризику ХМЛ, релевантних для первинної медичної допомоги

Шкала	Компоненти	Групи Ризику	Прогностичне Значення (приклади)	Джерела
Sokal Score	Вік, розмір селезінки (см нижче реберної дуги), % бластів у периферичній крові, кількість тромбоцитів (x10^9/L)	Низький, Проміжний, Високий	Прогнозує загальну виживаність, відповідь на ІТК, ймовірність досягнення TFR. Високий ризик асоційований з гіршим прогнозом.	3
Hasford Score (Euro Score)	Вік, розмір селезінки (см), % бластів, % еозинофілів, % базофілів у периферичній крові, кількість тромбоцитів	Низький, Проміжний, Високий	Схожий на Sokal, розроблений в еру інтерферону, але використовується і для ІТК.	1
EUTOS Score	Розмір селезінки (см), % базофілів у периферичній крові	Низький, Високий	Прогнозує прогресування та виживаність при лікуванні іматинібом. Менш дискримінативний для високого ризику.	2
ELTS Score (EUTOS Long-Term Survival)	Вік, розмір селезінки (см), % бластів у периферичній крові, кількість тромбоцитів (x10^9/L)	Низький, Проміжний, Високий	Прогнозує ризик смерті, пов'язаної з ХМЛ, в еру ІТК. Вважається більш точною для сучасних умов лікування.	2

Ця таблиця надає сімейним лікарям структуровану інформацію про інструменти, які використовують гематологи. Це сприятиме кращому розумінню виписок від спеціалістів, обговоренню прогнозу з пацієнтами та їхніми родинами, а також усвідомленню, чому для конкретного пацієнта обрано ту чи іншу тактику лікування. Розуміння цих аспектів може допомогти сімейному лікарю пояснити пацієнту фактори, що впливають на його прогноз, та важливість дотримання рекомендацій гематолога.

Релевантність шкал ризику для ухвалення рішень у загальній практиці (наприклад, обґрунтування терміновості направлення)

Хоча формальний розрахунок прогностичних шкал ризику є компетенцією гематолога і проводиться після підтвердження діагнозу ХМЛ та отримання всіх необхідних даних (включаючи розмір селезінки за даними об'єктивного огляду або візуалізації, точні показники периферичної крові), розуміння факторів, що входять до складу цих шкал, може бути корисним для сімейного лікаря вже на етапі підозри на захворювання. Знання того, які саме клініко-лабораторні показники асоціюються з вищим ризиком та гіршим прогнозом, може допомогти сімейному лікарю оцінити потенційну "агресивність" захворювання у конкретного пацієнта та обґрунтувати терміновість направлення до спеціаліста.

Наприклад, критерії для термінового (протягом 72 годин) направлення до гематолога включають виражену спленомегалію (понад 5 см нижче реберної дуги), симптоматичну тромбоцитопенію (кількість тромбоцитів менше 50 x 10^9/L) або анемію (рівень гемоглобіну менше 70 г/л) [17]. Ці показники (розмір селезінки, кількість тромбоцитів, наявність бластів, що

опосередковано впливає на анемію та тромбоцитопенію), є компонентами або прямими наслідками факторів, що враховуються у шкалах Сокала та ELTS. Таким чином, пацієнт літнього віку з вираженою спленомегалією, високим лейкоцитозом та значним відсотком бластів у периферичній крові апріорі матиме високий ризик за цими шкалами, що підкреслює необхідність невідкладного втручання.

Важливо наголосити, що коморбідності, хоча вони й не входять безпосередньо до класичних прогностичних шкал ХМЛ, таких як Sokal, Hasford або ELTS, можуть суттєво модифікувати індивідуальний прогноз пацієнта та впливати на переносимість лікування. Це робить їх важливим додатковим фактором "неформальної" стратифікації ризику вже на рівні сімейного лікаря. Такий підхід повністю узгоджується з дослідженнями, у яких послідовно наголошується на важливості врахування коморбідностей при веденні пацієнтів з ХМЛ [18]. Наприклад, пацієнт, який за формальними критеріями (наприклад, шкалою Сокала) належить до групи низького ризику, але має тяжку супутню серцеву недостатність або неконтрольований цукровий діабет, матиме гірший загальний прогноз і потребуватиме значно ретельнішого підбору ІТК та моніторингу потенційних ускладнень. Сімейний лікар, який добре знає анамнез пацієнта та його супутні захворювання, може надати гематологу цінну інформацію, що допоможе у формуванні більш повної картини сукупного ризику. Це підкреслює важливість холістичного підходу до пацієнта, який є наріжним каменем сімейної медицини, де коморбідність розглядається як центральний елемент оцінки стану пацієнта. Такий підхід може вплинути на рішення про терміновість направлення (пацієнт з підозрою на ХМЛ та декомпенсованою коморбідністю потребує швидшої уваги спеціаліста) та на підготовку вичерпної інформації для консультації гематолога.

Висновки

Незважаючи на значний прогрес у розумінні та лікуванні ХМЛ, аналіз літератури та наукових інтересів дозволяє визначити низку прогалин у знаннях та суперечливих питань, які потребують подальших досліджень, особливо на перетині ХМЛ, коморбідностей та фундаментальних біологічних механізмів. До таких питань належать:

– оптимальні стратегії скринінгу та моніторингу коморбідностей у пацієнтів з ХМЛ — хоча існують загальні рекомендації щодо моніторингу певних параметрів (наприклад, АТ, глюкози, функції нирок), бракує уніфікованих протоколів скринінгу та довгострокового спостереження за широким спектром потенційних коморбідностей у пацієнтів з ХМЛ, адаптованих до конкретного ІТК та профілю пацієнта;

– розробка інтегрованих моделей стратифікації ризику — сучасні прогностичні шкали для ХМЛ (Sokal, ELTS) переважно враховують фактори, пов'язані з самим захворюванням; існує нагальна потреба в розробці та валідації нових, більш комплексних моделей стратифікації ризику, які б інтегрували як параметри ХМЛ, так і наявність та тяжкість ключових коморбідностей, для більш точного прогнозування індивідуальних результатів лікування.

Однією з ключових прогалин у сучасних знаннях може бути відсутність стандартизованих, науково обґрунтованих підходів до оцінки та управління саме мультиморбідністю в контексті ХМЛ, які б виходили за рамки простого вибору ІТК на основі однієї-двох домінуючих коморбідностей. Пацієнти часто мають не одне, а декілька супутніх захворювань, і виникає питання: як оптимально вести пацієнта з ХМЛ, який одночасно має, наприклад, ішемічну хворобу серця, цукровий діабет та хронічну хворобу нирок? Який ІТК буде найбезпечнішим та найефективнішим у такій складній клінічній ситуації? Як правильно пріоритезувати лікування різних станів, щоб уникнути поліпрагмазії та негативних взаємодій?

Перспективи подальших досліджень

Наразі бракує чітких, інтегрованих клінічних настанов для таких комплексних сценаріїв. Потрібні спеціальні дослідження та розробка комплексних програм ведення, що інтегрують зусилля гематологів, сімейних лікарів, кардіологів, ендокринологів, нефрологів та інших спеціалістів. Дослідження можуть закласти важливу наукову основу для розробки таких комплексних та персоналізованих підходів до ведення пацієнтів з ХМЛ та мультиморбідністю.

References

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024;99(11):2191-212. DOI: 10.1002/ajh.27443.

2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia: A Review. JAMA. 2025 May 13;333(18):1618-29. DOI: 10.1001/jama.2025.0220.

3. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 27]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/

4. Hellenbrecht A. European Leukemia Network: Registry - CML-Registry, Registry, Epidemiology [Internet]. [cited 2025 Jun 27]. Available from: https://www.eutos.org/content/registry/index_eng.html

5. Lokesh KN, Pehalajani JK, Loknatha D, Jacob LA, Babu MCS, Rudresha AH, et al. CML in Elderly: Does Age Matter? Indian J Hematol Blood Transfus. 2020 Jan;36(1):47-50. DOI: 10.1007/s12288-019-01143-4.

6. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and Results Program (SEER). Chronic Myeloid Leukemia — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2025 Jun 27]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmyl.html

7. Key Statistics for CML | American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 Jun 27]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html?utm_source=chatgpt.com

8. Thomson RJ, Moshirfar M, Ronquillo Y. Tyrosine Kinase Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 27]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/
9. Combarel D, Dousset L, Bouchet S, Ferrer F, Tetu P, Lebbe C, et al. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization - Part I. Crit Rev Oncol Hematol. 2024 Jul;199:104384. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104384.
10. Ferrer F, Tetu P, Dousset L, Lebbe C, Ciccolini J, Combarel D, et al. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization - Part II. Crit Rev Oncol Hematol. 2024 Aug;200:104385. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104385.
11. Guilhot F, Hehlmann R. Long-term outcomes of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. Blood. 2025 Feb 27;145(9):910-20. DOI: 10.1182/blood.2024026311.
12. Sacha T, Krawczyk K. Ponatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia and increased cardiovascular risk: A review of management strategies. Hematol Transfus Cell Ther. 2025;47(1):103675. DOI: 10.1016/j.htct.2024.04.124.
13. Stempel JM, Shallis RM, Wong R, Podoltsev NA. Challenges in management of older patients with chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2024 Sep;65(9):1219-32. DOI: 10.1080/10428194.2024.2342559.
14. Vardell VA, Ose J, Rets AV, Tantravahi SK, Patel AB. Chronic Myelomonocytic Leukemia and Atypical Chronic Myeloid Leukemia: A National Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024 Dec;24(12):843-51. DOI: 10.1016/j.clml.2024.07.013.
15. Yalçın C, Orhan B, Candar Ö, Çubukçu S, Güllü Koca T, Hunutlu FÇ, et al. A comparison of the effect of three different comorbidity indices on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia. Ther Adv Hematol. 2025;16:20406207251323701. DOI: 10.1177/20406207251323701.
16. Nodzon L, Fadol A, Tinsley S. Cardiovascular Adverse Events and Mitigation Strategies for Chronic Myeloid Leukemia Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. J Adv Pract Oncol. 2022 Mar;13(2):127-42. DOI: 10.6004/jadpro.2022.13.2.4.
17. Blood Cancer – Chronic myeloid leukaemia – Optimal Care Pathways [Internet]. [cited 2025 Jun 30]. Available from: https://optimalcarepathways.com.au/ocp-cml-pathways/
18. Batar P, Alizadeh H, Rokszin G, Abonyi-Toth Z, Demeter J. Comorbidities and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world, nationwide, retrospective study from Hungary. Pathol Oncol Res. 2024 Feb 20;30:1611497. DOI: 10.3389/pore.2024.1611497.

Відомості про авторів
Хіміон Л.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна. https://orcid.org/0000-0001-7699-8725
Майкут-Забродська І.М. – аспірант кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трасфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна. https://orcid.org/0000-0003-3945-3608

Information about the authors
Liudmyla Khimion – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy, Family Medicine, Hematology, and Transfusion Medicine, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine. https://orcid.org/0000-0001-7699-8725
Ivanna M. Maikut-Zabrodska – PhD student of the Department of Therapy, Family Medicine, Hematology, and Transfusion Medicine, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine. https://orcid.org/0000-0003-3945-3608

Дата першого надходження рукопису до видання: 22.07.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 30.07.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Хіміон Л.В., Майкут-Забродська І.М., 2025

Scientific reviews УДК 616.155.392-085.33-092.9:615.22-06

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ІНГІБІТОРІВ ТИРОЗИНКІНАЗ НОВОГО ПОКОЛІННЯ У ДОСЯГНЕННІ ГЛИБОКОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ РЕМІСІЇ ТА РЕМІСІЇ БЕЗ ЛІКУВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ

Мороз Г.І.

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м.Київ, Україна

Ключові слова: *хронічна мієлоїдна лейкемія, асцимініб, понатиніб, інгібітори тирозинкіназ, глибока молекулярна відповідь, ремісія без лікування, токсичність.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 95-100.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.15*

E-mail: *mormich1956@gmail.com*

Резюме. *Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є модельним захворюванням, у якому поява інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) кардинально змінила природний перебіг і прогноз, трансформувавши колись фатальну патологію на хронічно контрольований стан. Проте ескалація терапевтичних цілей — від цитогенетичної ремісії до глибокої молекулярної відповіді (ГМВ) та, зрештою, ремісії без лікування (TFR) — актуалізувала потребу у високоактивних і водночас безпечних препаратах. Сучасний арсенал новітніх ІТК II–III поколінь та алостеричного інгібітору асцимініб відкриває принципово нові можливості, але й поставив перед клініцистами питання оптимального вибору з огляду на ефективність, токсичність і резистентність.*

З метою узагальнення дані порівняльного аналізу ефективності та безпеки ІТК другого, третього поколінь та асцимініб виконано огляд літератури. Асцимініб радикально змінює терапевтичний ландшафт ХМЛ. У клінічних дослідженнях він достовірно перевершує всі наявні схеми дебютної терапії, зокрема ІТК II покоління, за частотою великої і глибокої молекулярних відповідей (ВМВ, ГМВ), демонструючи водночас більш сприятливий профіль безпеки. Це спростовує традиційний компроміс «ефективність чи токсичність» і дає підстави розглядати препарат як імовірний новий стандарт першої лінії для більшості пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ-ХФ. Швидка та стійка індукція глибоких відповідей за меншої частоти побічних явищ потенційно збільшує кількість хворих, які зможуть досягти ремісії без лікування (TFR).

Понатиніб залишається ключовим засобом у разі високорівневої резистентності. Як найпотужніший АТФ-конкурентний інгібітор він особливо важливий для пацієнтів із мутацією T315I чи складними мутаціями. Запровадження у дослідженні OPTIC адаптивної схеми дозування дало змогу зберегти високу ефективність, істотно зменшивши ризик артеріальних оклюзійних ускладнень. Вибір між понатинібом і асциміні бом у третій лінії є практичним прикладом персоніфікованої медицини, де рішення ґрунтується на мутаційному профілі, коморбідності та індивідуальних терапевтичних цілях пацієнта.

Комбіноване або послідовне застосування фармакодинамічно комплементарних агентів (асциміні бу з АТФ-конкурентним ІТК) може стати шляхом до подолання найстійкіших форм резистентності й, можливо, до елімінації лейкемічних стовбурових клітин, що наблизить TFR до ширшого кола хворих.

COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF NEW-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITORS IN ACHIEVING DEEP MOLECULAR REMISSION AND REMISSION WITHOUT TREATMENT IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Moroz H.I.

Key words: *chronic myeloid leukemia, asciminib, ponatinib, tyrosine kinase inhibitors, deep molecular response, remission without treatment, toxicity.*

Resume. *Chronic myeloid leukemia (CML) is a model disease in which the emergence of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has radically changed the natural course and prognosis, transforming a once fatal pathology into a chronically controlled condition. However, the escalation of therapeutic goals — from cytogenetic remission to deep molecular response (DMR) and, ultimately, treatment-free remission (TFR) — has highlighted the need for highly active yet*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 95-100.

safe drugs. The modern arsenal of the latest second- and third-generation ITKs and the allosteric inhibitor asciminib opens up fundamentally new possibilities, but also poses the question of optimal choice for clinicians in terms of efficacy, toxicity, and resistance.

A literature review was conducted to summarize the comparative analysis of the efficacy and safety of second- and third-generation TKIs and asciminib.

Asciminib radically changes the therapeutic landscape of CML. In clinical trials, it significantly outperforms all existing first-line treatment regimens, including second-generation TKIs, in terms of the frequency of major and deep molecular responses (MMR, DMR), while demonstrating a more favorable safety profile. This refutes the traditional "efficacy versus toxicity" trade-off and provides grounds for considering the drug as a likely new first-line standard for most patients with newly diagnosed CML-CP. Rapid and sustained induction of deep responses with a lower incidence of adverse events potentially increases the number of patients who can achieve treatment-free remission (TFR).

Ponatinib remains a key agent in cases of high-level resistance. As the most potent ATP-competitive inhibitor, it is particularly important for patients with the T315I mutation or complex mutations. The introduction of an adaptive dosing regimen in the OPTIC study has maintained high efficacy while significantly reducing the risk of arterial occlusive complications. The choice between ponatinib and asciminib in the third line is a practical example of personalized medicine, where decisions are based on the mutation profile, comorbidity, and individual therapeutic goals of the patient.

The combined or sequential use of pharmacodynamically complementary agents (asiminib with ATP-competitive TKI) may be a way to overcome the most persistent forms of resistance and, possibly, to eliminate leukemic stem cells, bringing TFR closer to a wider range of patients.

Вступ. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є парадигмальним прикладом успіху молекулярно-таргетної терапії в онкології. Відкриття філадельфійської хромосоми (Ph) та її молекулярного наслідку — химерного гена *BCR:ABL1*, який кодує онкопротеїн з конститутивною тирозинкіназною активністю, — заклало фундамент для розробки інгібіторів тирозинкіназ (ІТК). Впровадження іматинібу на початку 2000-х років кардинально змінило прогноз для пацієнтів, перетворивши ХМЛ зі смертельного захворювання з медіаною виживаності 3–5 років на хронічний керований стан, за якого тривалість життя більшості пацієнтів у хронічній фазі (ХФ) наближається до загальнопопуляційної [1].

З часом терапевтичні цілі при ХМЛ зазнали значної еволюції. Початкові завдання досягнення повної гематологічної та цитогенетичної відповіді поступилися місцем прагненню до глибокої молекулярної відповіді (ГМВ), яка вимірюється за рівнем транскриптів $BCR:ABL1^{IS}$ (англ. International Scale). ГМВ, зокрема велика молекулярна відповідь (ВМВ, Major Molecular Response, MMR; $BCR:ABL1^{IS} \leq 0{,}1\%$), стала ключовим сурогатним маркером довготривалого сприятливого прогнозу [1]. Найновішою та найамбітнішою метою терапії стала ремісія без лікування (англ. Treatment-Free Remission, TFR) — можливість безпечно припинити прийом ІТК у пацієнтів зі стійкою та тривалою ГМВ, що дозволяє уникнути кумулятивної токсичності, покращити якість життя та знизити економічний тягар лікування [2].

Однак шлях до цих цілей ускладнюється розвитком резистентності до ІТК та проблемами їхньої непереносимості. Поява резистентності, найчастіше зумовленої точковими мутаціями в кіназному домені *BCR:ABL1*, стимулювала розробку ІТК другого покоління (дазатинібу, нілотинібу, бозутинібу) та третього покоління (понатинібу) [3]. Ці препарати продемонстрували вищу ефективність порівняно з іматинібом, але водночас виявили власні унікальні профілі токсичності, що вимагає ретельної індивідуалізації терапії [4]. Нещодавня поява асцимінібу, першого у своєму класі алостеричного інгібітору STAMP (англ. Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), відкрила нову еру в лікуванні ХМЛ, пропонуючи унікальний механізм дії та потенційно кращий профіль безпеки, хоча і він не є панацеєю і для досягнення терапевтичного ефекту виконують індивідуалізовані протоколи [5, 6, 7].

Мета дослідження — узагальнити дані порівняльного аналізу ефективності та безпеки ІТК другого, третього поколінь та асцимінібу.

Сучасний ландшафт інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) у лікуванні ХМЛ

Еволюція терапії ХМЛ є яскравим прикладом динамічного циклу «проблема-рішення» в клінічній онкології. Кожне нове покоління препаратів розробляли як відповідь на виклики, поставлені попередниками. Іматиніб встановив стандарт, але виявив проблеми резистентності та недостатньої глибини відповіді у частини пацієнтів [4]. Представники ІТК другого покоління розв'язали проблему глибини відповіді, але створили нову

проблему — специфічну органну токсичність [8]. Понатиніб подолав «непереможну» мутацію T315I, але загострив проблему серцево-судинної токсичності, що вимагало розробки стратегій її мінімізації [9]. Нарешті, асцимініб розроблено як потенційне розв'язання проблеми кумулятивної токсичності, пропонуючи принципово інший механізм дії [5]. Цей розвиток демонструє, що кожен новий препарат є не просто «кращим», а «іншим», розширюючи арсенал для індивідуалізованого лікування.

ІТК другого покоління (дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб): баланс між ефективністю та токсичністю

Інгібітори тирозинкіназ 2-го покоління (2G-TKI) розроблено з метою подолання резистентності до іматинібу та для досягнення швидших і глибших молекулярних відповідей [4]. Дазатиніб, нілотиніб та бозутиніб схвалено для застосування як у першій, так і в наступних лініях терапії ХМЛ-ХФ [1].

Численні клінічні дослідження продемонстрували, що 2G-TKI індукують ВМВ у більшої частки пацієнтів та в коротші терміни порівняно з іматинібом за використання у першій лінії терапії [4]. Це має важливе клінічне значення, оскільки швидке досягнення ранніх молекулярних віх (наприклад, $BCR{:}ABL1^{IS} \leq 10\%$ на 3-му місяці) асоціюється з кращими довгостроковими результатами та вищою імовірністю досягнення ГМВ, що є передумовою для спроби TFR [1]. У педіатричній популяції 2G-TKI також асоціюються зі швидшими відповідями, що є особливо важливим з огляду на необхідність мінімізації тривалості терапії у дітей [10–12].

Ключовим фактором, який визначає вибір конкретного 2G-TKI, є його унікальний спектр побічних ефектів. На відміну від іматинібу, для якого характерні переважно неспецифічні побічні ефекти (нудота, набряки, судоми), 2G-TKI мають більш виражену органоспецифічну токсичність, що вимагає ретельної оцінки коморбідності пацієнта перед початком лікування [2, 3, 10].

Застосування *нілотинібу* асоційоване з підвищеним ризиком серцево-судинних подій, зокрема артеріальної оклюзійної хвороби (АОХ), атеросклерозу та інсульту. Характерними є метаболічні порушення — гіперглікемія, гіперхолестеринемія, а також панкреатит [2, 3, 10]. Довгострокові дані дослідження ENESTnd підтвердили вищі кумулятивні показники серцево-судинних подій у групах нілотинібу порівняно з іматинібом, навіть у пацієнтів з низьким вихідним ризиком за Фремінгемською шкалою [8].

Основним побічним ефектом, специфічним для *дазатинібу*, є плевральний випіт, ризик якого зростає у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або аутоімунними захворюваннями в анамнезі [13]. Можливий розвиток легеневої артеріальної гіпертензії та перикардиту, що робить його небажаним вибором для пацієнтів із захворюваннями легень чи серця [2, **3**, 10].

Бозутиніб найчастіше викликає побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема діарею, яка може бути вираженою на початку терапії. Також можлива гепатотоксичність (підвищення рівня трансаміназ), що вимагає регулярного моніторингу функції печінки [14].

Клінічні настанови, зокрема European LeukemiaNet (ELN) 2020 та National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024, підкреслюють, що вибір ІТК першої лінії має бути індивідуалізованим [3, 10]. Рішення ухвалюють на основі прогностичного ризику пацієнта (за шкалами ELTS або Sokal), віку, а головне — профілю супутніх захворювань [3]. Економічно ефективною опцією, особливо для пацієнтів з низьким ризиком та наявністю протипоказань до 2G-TKI, залишається іматиніб, особливо з появою генеричних форм [1, 15].

Понатиніб (ІТК третього покоління): «приборкання» потужності

Понатиніб є панінгібітором *BCR:ABL1*, розробленим для подолання широкого спектра мутацій, які надають резистентність до ІТК першого та другого поколінь. Його клінічна ніша — це, перш за все, пацієнти з мутацією T315I, яка є нечутливою до всіх інших АТФ-конкурентних ІТК, а також пацієнти з резистентністю до кількох попередніх ліній терапії [3]. Початкове дослідження PACE продемонструвало вражаючу ефективність понатинібу в сильно передлікованих пацієнтів, досягаючи глибоких та стійких відповідей. Однак це дослідження також виявило тривожно високу частоту артеріальних оклюзійних подій (АОП), включаючи інфаркти міокарда та інсульти, що поставило під сумнів його безпеку та широке застосування [9].

Історія понатинібу є унікальним прикладом того, як клінічні дослідження можуть не просто тестувати препарат, а й розробляти стратегію його безпечного застосування. Замість того, щоб відмовитися від високоефективного, але токсичного агента, розроблено дослідження OPTIC для «приборкання» його потужності. Гіпотеза полягала в тому, що висока доза необхідна для індукції відповіді, але для її підтримки може бути достатньо нижчої, безпечнішої дози.

У дослідження OPTIC рандомізовано пацієнтів на три стартові дози (45мг, 30мг та 15мг на добу) з обов'язковим зниженням дози до 15мг після досягнення відповіді $BCR{:}ABL1^{IS} \leq 1\%$. Дані 5-річного дослідження підтвердили, що стартова доза 45мг забезпечує найвищу ймовірність досягнення цієї відповіді (60% пацієнтів), особливо у групі з мутацією T315I, порівняно з 41% та 40% для доз 30мг та 15мг відповідно [9]. Така стратегія зниження дози значно зменшила частоту АОП порівняно з даними дослідження PACE, демонструючи, що ризик можна ефективно контролювати [12]. Хоча частина пацієнтів (23–29%) втрачала відповідь після зниження дози, більшість (69–80%) успішно її відновлювала після тимчасового повернення до вищої дози, що підтверджує керованість та безпеку цього підходу [16].

На основі даних OPTIC, ELN 2020 рекомендує

диференційований підхід до дозування понатинібу. Для пацієнтів з високим ризиком (за мутації T315I, складних мутацій, прогресії до просунутих фаз) рекомендовано починати з дози 45мг/добу з подальшим зниженням. Для пацієнтів з меншим ступенем резистентності або з вираженими серцево-судинними ризиками можна розглянути нижчі стартові дози (30мг або 15мг) [3]. Це є яскравим прикладом персоналізованого управління ризиками в сучасній онкогематології.

Асцимініб — новий клас алостеричних інгібіторів STAMP

Асцимініб є першим представником нового класу препаратів для лікування ХМЛ, який докорінно змінює підхід до таргетної терапії.

На відміну від усіх попередніх ІТК, які конкурують з АТФ за зв'язування в активному центрі кінази, асцимініб є алостеричним інгібітором. Він зв'язується зі специфічною міристоїловою кишенею на С-кінцевій частці домену ABL1. Це зв'язування імітує природний механізм аутоінгібування та стабілізує неактивну конформацію кінази. Цей механізм отримав назву STAMP (англ. Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) [4].

Цей унікальний механізм дії зумовлює дві ключові переваги:

- високу селективність — міристоїлова кишеня є значно менш консервативною структурою серед кіназ людини, ніж АТФ-зв'язуючий сайт, це призводить до меншої кількості позатаргетних ефектів і до значно кращого профілю безпеки та переносимості порівняно з АТФ-конкурентними ІТК;
- відсутність перехресної резистентності — оскільки асцимініб діє на іншу ділянку білка, він залишається ефективним проти більшості мутацій, які викликають резистентність до АТФ-конкурентних ІТК, включаючи T315I (за вищих доз) [6,17]. І навпаки, мутації, які викликають резистентність до асцимінібу (у міристоїловій кишені), не впливають на ефективність традиційних ІТК, що відкриває шлях для раціональної послідовної терапії.

Асцимініб був спочатку схвалено для лікування пацієнтів з ХМЛ-ХФ, які отримали дві або більше попередні лінії ІТК, а також для пацієнтів з мутацією T315I [17]. Нещодавно на основі вражаючих результатів дослідження ASC4FIRST він отримав прискорене схвалення FDA для використання в першій лінії терапії, що потенційно може змінити стандарти лікування для пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ [18, 19].

Порівняльна ефективність ІТК нового покоління у досягненні глибокої молекулярної відповіді

Досягнення ГМВ є центральною метою сучасної терапії ХМЛ, оскільки саме вона відкриває шлях до TFR. Нові покоління ІТК демонструють значні переваги у досягненні цієї мети, проте їхня порівняльна ефективність та місце в терапевтичному алгоритмі потребують детального аналізу.

Асцимініб як терапія першої лінії — аналіз дослідження ASC4FIRST

Дослідження ASC4FIRST стало переломним моментом у лікуванні ХМЛ, оскільки вперше проведено пряме порівняння нового класу інгібіторів з усіма існуючими стандартами першої лінії терапії [5, 18, 19]. Це дослідження змінило усталену парадигму, де для отримання вищої ефективності доводилося миритися з вищою токсичністю. Досі вибір першої лінії був компромісом: безпечніший, але менш потужний іматиніб — проти ефективніших, але більш токсичних 2G-TKI [1]. ASC4FIRST продемонструвало, що асцимініб пропонує одночасно і вищу ефективність, і кращу безпеку, руйнуючи це рівняння і позиціонуючи себе як потенційно новий стандарт першої лінії.

У дослідженні ASC4FIRST пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ-ХФ було рандомізовано для отримання асцимінібу (80мг один раз на день) або ІТК за вибором дослідника (іматиніб або 2G-TKI: нілотиніб, дазатиніб, бозутиніб). Оновлені дані з медіаною спостереження 2,2 року (96 тижнів) підтвердили та посилили початкові висновки:

- перевага над усіма ІТК — частота ВМВ на 96-му тижні була значно вищою в групі асцимінібу (74,1%) порівняно з об'єднаною групою ІТК, обраних дослідником (52,0%);
- перевага над іматинібом — різниця була ще більшою порівняно з іматинібом: частота ВМВ 76,2% у групі асцимінібу проти 47,1% у групі іматинібу (різниця 29,7%, $p<0,001$);
- перевага над 2G-TKI — хоча дослідження не мало статистичної потужності для прямого порівняння з 2G-TKI як окремою групою, чисельні дані демонструють перевагу асцимінібу і тут: частота ВМВ 72,0% проти 56,9% [5, 17–19].

Глибокі молекулярні відповіді (DMR). Здатність індукувати DMR є важливою для майбутніх спроб TFR. Асцимініб продемонстрував безпрецедентну ефективність у досягненні цих кінцевих точок на 96-му тижні:

- MR4 ($BCR{:}ABL1^{IS} \leq 0,01\%$) — 48,8% пацієнтів у групі асцимінібу проти 27,5% у групі всіх ІТК;
- MR4.5 ($BCR{:}ABL1^{IS} \leq 0.0032\%$) — 30,9% пацієнтів у групі асцимінібу проти 17,7% у групі всіх ІТК.

Майже третина пацієнтів на асцимінібі досягає найглибшого рівня відповіді, що є передумовою для TFR, вже протягом перших двох років терапії.

Перевага асцимінібу не обмежується ефективністю. Його профіль безпеки виявився значно кращим за всіма ключовими показниками [5]:

- побічні явища (ПЯ) ≥ 3ступеня: 38,0% для асцимінібу, що нижче, ніж для іматинібу (44,4%) та 2G-TKI (54,9%);
- припинення терапії через ПЯ — частота цього показника для асцимінібу (6,0%) була вдвічі нижчою, ніж для об'єднаної групи ІТК (12,7%), і зокрема нижчою, ніж для іматинібу (11,1%) та 2G-TKI (9,8%).

Ці дані свідчать, що значно більше пацієнтів можуть продовжувати терапію асцимінібом без необхідності її переривання або припинення, що є

ключовим для досягнення та підтримки довготривалої відповіді.

Ефективність у пізніх лініях терапії – асцимініб проти понатинібу

У третій та наступних лініях терапії, де пацієнти часто мають множинну резистентність та непереносимість, вибір оптимального ІТК стає ще більш складним. Тут на арену виходять два найпотужніші агенти – асцимініб та понатиніб. Їхнє порівняння створює нову клінічну дилему: максимальна потужність проти кращої безпеки.

Пряме порівняння – асцимініб проти бозутинібу (ASCEMBL), це дослідження стало основою для реєстрації асцимінібу в пізніх лініях. У ньому порівнювали асцимініб (40мг двічі на день) з бозутинібом (500мг один раз на день) у пацієнтів з ХМЛ-ХФ після невдачі щонайменше двох попередніх ІТК [20]. Довгострокові дані (медіана спостереження ~ 3,7року) підтвердили стійку перевагу асцимінібу:

- за ефективністю — частота BMB на 96-му тижні становила 37,6% для асцимінібу проти 15,8% для бозутинібу (p=0,001), ця перевага зберігалася до кінця дослідження (156 тижнів), 33,8% проти 10,5% відповідно;
- за переносимістю — разюча різниця, 8,3% пацієнтів припинили прийом асцимінібу через ПЯ, порівняно з 27,6% у групі бозутинібу, що означає не лише кращу відповідь на асцимініб, але й можливість значно довше його приймати, що є критичним фактором успіху.

Непряме порівняння — асцимініб проти понатинібу (MAIC) [21]. Після узгодження вихідних характеристик пацієнтів понатиніб демонструє вищі показники відповіді на 12-му місяці, особливо у пацієнтів з мутацією T315I:

- з T315I — скоригована різниця в частоті BMB становила 47,37% на користь понатинібу (статистично значуща);
- без T315I (але з резистентністю) — різниця в частоті BMB становила 6,84% на користь понатинібу (статистично незначуща).

Ці результати, хоч і мають методологічні обмеження, вказують на те, що понатиніб може бути більш потужним агентом, особливо в боротьбі з мутацією T315I. Однак ця перевага в ефективності має бути зважена проти значно вищого ризику серцево-судинної токсичності понатинібу порівняно з більш сприятливим профілем безпеки асцимінібу [9, 20]. Таким чином, вибір між цими двома препаратами в третій лінії не є однозначним і вимагає глибокої персоналізації, заснованої на мутаційному статусі, профілі коморбідності та терапевтичних цілях для кожного конкретного пацієнта.

Аналіз сучасних даних щодо лікування хронічної мієлоїдної лейкемії дозволяє зробити низку ключових висновків, що визначають поточні та майбутні напрямки терапевтичної стратегії.

Висновки

1. Асцимініб змінює парадигму лікування ХМЛ – він став першим препаратом, який продемонстрував статистично значущу перевагу в ефективності (частота BMB та ГМВ) над усіма існуючими стандартами першої лінії, включаючи ІТК другого покоління, і водночас показав кращий профіль безпеки та переносимості. Це руйнує усталену концепцію «ефективність в обмін на токсичність» і позиціонує асцимініб як потенційно новий стандарт першої лінії терапії для більшості пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ-ХФ. Його здатність індукувати швидкі та глибокі відповіді при меншій кількості побічних ефектів може значно збільшити частку пацієнтів, які досягнуть кінцевої мети – ремісії без лікування.
2. Понатиніб залишається незамінним інструментом за високої резистентності як найпотужніший АТФ-конкурентний інгібітор, особливо для пацієнтів з мутацією T315I та складними мутаціями. Ключовим досягненням стало впровадження стратегії дозування, адаптованої до відповіді (дослідження OPTIC), яка дозволяє максимізувати ефективність, суттєво знижуючи ризик артеріальних оклюзійних подій. Вибір між понатинібом та асцимінібом у третій лінії терапії є яскравим прикладом персоніфікованої медицини, де рішення залежить від тонкого балансу між мутаційним профілем пацієнта, його коморбідністю та терапевтичними цілями.

Перспективи подальших досліджень— вивчення комбінацій фармакодинамічно різних речовин (зокрема, асцимінібу, АТФ-конкурентного ІТК), це може запропонувати шляхи до подолання найскладніших форм резистентності та, можливо, до ерадикації лейкемічних стовбурових клітин, що зробить TFR реальністю для ще більшої кількості пацієнтів.

References

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver R, Schiffer C, Apperley J, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Mar 3;34(4):966-84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
2. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela J-M, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2023;37(11):2150-67. DOI: 10.1038/s41375-023-02048-y.
3. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
4. Atallah EL, Mauro MJ, Sasaki K, Levy MY, Koller P, Yang D, et al. Dose-escalation of second-line and first-line asciminib in chronic myeloid leukemia in chronic phase: the ASC2ESCALATE Phase II trial. Future Oncol. 2024;20(38):3065-75. DOI: 10.1080/14796694.2024.2402680.
5. Hochhaus A, Wang J, Kim D-W, Kim DDH, Mayer J, Goh Y-T, et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N

Eng J Med. 2024;391(10):885-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2400858.
6. Batar P, Mezei G, Illes A. Treatment-emergent resistance to Asciminib in chronic myeloid leukemia patients due to Myristoyl-binding pocket-mutant of BCR::ABL1/A337V can be effectively overcome with dasatinib treatment. Curr Oncol. 2025 Feb 9;32(2):97. DOI: 10.3390/curroncol32020097.
7. Massimino M, Stella S, Tirrò E, Pennisi MS, Vitale SR, Puma A, et al. ABL1-directed Inhibitors for CML: efficacy, resistance and future perspectives. Anticancer Res. 2020;40(5):2457-65. DOI: 10.21873/anticanres.14215.
8. Hijiya N, Maschan A, Rizzari C, Shimada H, Dufour C, Goto H, et al. The long-term efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients with CML: a 5-year update of the DIALOG study. Blood Adv. 2023;7(23):7279-89. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010122.
9. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood. 2021;138(21):2042-50. DOI: 10.1182/blood.2021012082.
10. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, Begna KH, Berman E, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024 Feb;22(1):43-69. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0007.
11. Laganà A, Scalzulli E, Bisegna ML, Carmosino I, Ielo C, Costa A, et al. Treatment free remission (TFR) after second-generation tyrosine kinase inhibitors (2G-TKIs) treatment in chronic myeloid leukemia (CML): from feasibility to safety. Expert Opin Drug Saf. 2024;23(8):969-79. DOI: 10.1080/14740338.2024.2368822.
12. Jabbour E, Apperley J, Cortes J, Rea D, Deininger M, Abruzzese E, et al. Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and OPTIC trials. Leukemia. 2024;38(3):475-81. DOI: 10.1038/s41375-024-02159-0.
13. Cheng F, Xu Q, Li Q, Cui Z, Li W, Zeng F. Adverse reactions after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: Characteristics, potential mechanisms, and clinical management strategies. Front Oncol. 2023;13:1113462. DOI: 10.3389/fonc.2023.1113462.
14. García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Xicoy B, Casado-Montero F, Orti G, Giraldo P, et al. Critical review of clinical data and expert-based recommendations for the use of bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. Front Oncol. 2024;14:1405467. DOI: 10.3389/fonc.2024.1405467.
15. Flynn JP, Gerriets V. Imatinib. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Aug 2]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551676/
16. Hanley MJ, Diderichsen P, Rich B, Largajolli A, Schindler E, Vorog A, et al. Response-based dosing for Ponatinib: model-based analyses of the dose-ranging OPTIC study. Clin Pharmacol Ther. 2023 Aug;114(2):413-22. DOI: 10.1002/cpt.2956.
17. Choi E-J. Asciminib: the first-in-class allosteric inhibitor of BCR::ABL1 kinase. Blood Res. 2023 Apr 30;58(S1):S29-36. DOI: 10.5045/br.2023.2023017.
18. Akhtar M, Jamal Z, Mughal S, Mahmmoud Fadelallah Eljack M. A new chapter in CML treatment: the promise of asciminib. Ann Med Surg (Lond). 2025 Mar;87(3):1117-9. DOI: 10.1097/MS9.0000000000003069.
19. Jain AG, Cortes JE. Asciminib: the tyrosine kinase inhibitor with a unique mechanism of action. Expert Opin Pharmacother. 2025 Apr;26(6):677-84. DOI: 10.1080/14656566.2025.2480762.
20. Mauro M, Minami Y, Hochhaus A, Lomaia E, Voloshin S, Turkina A, et al. Sustained efficacy and safety with Asciminib (ASC) after almost 4 years of median follow-up from Ascembl, a Phase 3 Study of ASC Vs Bosutinib (BOS) in Patients (Pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) after ≥2 prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): An End of Study Treatment (EOS Tx) update, including results from switch population. Blood. 2023;142(1):4536. DOI: 10.1182/blood-2023-186854.
21. Garcia-Gutierrez V, Huang F, Ashaye A, Dalal M, Laliman-Khara V, Breccia M, et al. Ponatinib vs. asciminib in post–second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic-phase chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison. Front Oncol. 2024 Nov 20;14:1455378. DOI: 10.3389/fonc.2024.1455378.

Відомості про авторів
Мороз Г.І. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна. https://orcid.org/0000-0003-4165-0176

Information about the author
Moroz H. I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Therapy, Family Medicine, Hematology, and Transfusion Medicine, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Дата першого надходження рукопису до видання: 15.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 25.08.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Мороз Г.І. 2025

Scientific reviews УДК 616.155.392.094:575.174:616-097+577.2+577.1:615.277

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ: ВІД ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Кучер О.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м.Київ, Україна

Ключові слова: *хронічна мієлоїдна лейкемія; BCR:ABL1; філадельфійська хромосома; транскрипт e13a2; ASXL1; геномна нестабільність; безтерапевтична ремісія.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 101-106.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.16*

E-mail: *mormich1956@gmail.com*

Резюме. *З метою узагальнити сучасні знання про молекулярно-генетичні механізми хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) виконано огляд ключового онкогена BCR:ABL1, механізмів його утворення та трансформації, а також особливостей транскрипційних варіантів, які кодують ізоформи онкопротеїну p210, p190 і p230. Висвітлено патофізіологічні ефекти конститутивної тирозинкіназної активності BCR:ABL1 та сигнальні шляхи (MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT), через які реалізується проліферативний і протиапоптотичний потенціал лейкемічного клону. Особливу увагу приділено клональній еволюції ХМЛ, впливу додаткових цитогенетичних аномалій високого ризику (HR-ACA) та соматичних мутацій (особливо ASXL1) на прогноз і резистентність до інгібіторів тирозинкіназ (ІТК). Доведено, що ДЦА є маркерами геномної нестабільності й предикторами несприятливого перебігу. Узагальнено дані щодо фармакогенетичних та епігенетичних механізмів резистентності, що формують потенціал лейкемічного клону до тривалої персистенції. Підкреслено значущість комплексного геномного профілювання (OGM, NGS, LRS) у сучасній стратифікації ризику.*

Обґрунтовано потребу в інтеграції молекулярно-генетичних маркерів у прогностичні моделі, орієнтовані на досягнення функціонального вилікування ХМЛ, а також необхідність персоналізованої терапевтичної стратегії на основі BCR:ABL1, клонального ландшафту і фармакогенетичних особливостей пацієнта. Перспективним напрямом є розробка комбінованої терапії, яка включає таргетні агенти та засоби епігенетичної модуляції, спрямованої на ерадикацію лейкемічних стовбурових клітин.

GENETIC ASPECTS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: FROM FUNDAMENTAL MECHANISMS TO CLINICAL PRACTICE

Kucher O.V.

Key words: *chronic myeloid leukemia; BCR:ABL1; Philadelphia chromosome; e13a2 transcript; ASXL1; genomic instability; treatment-free remission.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 101-106.

Resume. *In order to summarize current knowledge about the molecular genetic mechanisms of chronic myeloid leukemia (CML), a review of the key oncogene BCR:ABL1, the mechanisms of its formation and transformation, as well as the characteristics of transcriptional variants that encode the isoforms of the oncoprotein p210, p190, and p230. The pathophysiological effects of the constitutive tyrosine kinase activity of BCR:ABL1 and the signaling pathways (MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT) through which the proliferative and anti-apoptotic potential of the leukemic clone is realized are highlighted. Particular attention is paid to the clonal evolution of CML, the impact of additional high-risk cytogenetic abnormalities (HR-ACA) and somatic mutations (especially ASXL1) on prognosis and resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs). It has been proven that AACs are markers of genomic instability and predictors of unfavorable outcomes. Data on pharmacogenetic and epigenetic mechanisms of resistance that shape the potential of the leukemic clone for long-term persistence have been summarized. The importance of comprehensive genomic profiling (OGM, NGS, LRS) in modern risk stratification has been emphasized.*

The need for the integration of molecular genetic markers into prognostic models aimed at achieving functional cure of CML, as well as the need for a personalized therapeutic strategy based on BCR:ABL1, clonal landscape, and pharmacogenetic characteristics of the patient, is justified. A promising direction

is the development of combination therapy that includes targeted agents and epigenetic modulation agents aimed at eradicating leukemic stem cells.

Вступ. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) — перше онкологічне захворювання, для якого встановлено чіткий зв'язок зі специфічною генетичною аномалією і моделлю, на якій продемонстровано безпрецедентну ефективність молекулярно-спрямованого лікування [1].

Історія почалась у 1960 році з відкриття Новеллом і Хангерфордом аномально короткої хромосоми у пацієнтів з ХМЛ, яка згодом отримала назву Філадельфійської хромосоми (Ph) [1, 2]. Ця знахідка стала першим доказом того, що пухлинна патологія може бути пов'язана з конкретними хромосомними змінами. Подальші дослідження, зокрема роботи Джанет Роулі у 1973 році, розкрили, що Ph-хромосома є результатом реципрокної транслокації між хромосомами 9 та 22 — t(9;22)(q34.1;q11.2) [3, 4]. Молекулярна розгадка цього явища призвела до ідентифікації химерного онкогена *BCR:ABL1*, продуктом якого є однойменний білок із конститутивно активованою тирозинкіназною активністю. Цей онкопротеїн став центральним патофізіологічним рушієм ХМЛ, що запускає каскад сигнальних шляхів, відповідальних за неконтрольовану проліферацію, порушення диференціації та стійкість до апоптозу [3, 4].

Це фундаментальне відкриття заклало основу для терапевтичної революції, яка відбулася на початку 21-го століття з появою інгібіторів тирозинкіназ (ІТК). Перший препарат цього класу, іматиніб, і наступні покоління ІТК (дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб, понатиніб, асцимініб) кардинально змінили прогноз для пацієнтів з ХМЛ, смертність від ХМЛ після цього знизилася з 10–20% на рік до 1–2%, а очікувана тривалість життя пацієнтів наблизилася до показників загальної популяції [4].

Однак тріумф таргетної терапії парадоксальним чином висвітлив глибшу генетичну та біологічну складність захворювання. Початкова парадигма «один ген — одна хвороба — один препарат» виявилася надто спрощеною. Клінічна практика зіткнулася з новими викликами: розвитком первинної та вторинної резистентності до ІТК, нездатністю досягти глибокої молекулярної відповіді у частини пацієнтів та рецидивами після припинення лікування [5]. Ці явища неможливо було пояснити виключно статусом гена *BCR:ABL1*. Подальші дослідження, що стали можливими завдяки розвитку геномних технологій, виявили цілий спектр додаткових факторів: *BCR:ABL1*-незалежні механізми резистентності, наявність додаткових соматичних мутацій (наприклад, у гені *ASXL1*), які сприяють прогресуванню хвороби, та персистенцію лікарсько-толерантних лейкемічних стовбурових клітин (ЛСК), джерела рецидивів [6, 7].

Сьогодні фокус досліджень та клінічної практики змістився з простого виживання пацієнтів на досягнення нових, амбітніших цілей. Головною з них є безтерапевтична ремісія (БТР) — можливість безпечно припинити лікування ІТК без ризику рецидиву, що є синонімом «операційного одужання» [8, 9]. Досягнення БТР вимагає глибокого розуміння генетичної складності ХМЛ, включаючи клональну архітектуру, фармакогенетику, епігенетичні модифікації та взаємодію пухлини з імунною системою.

Мета дослідження — надати вичерпний аналіз генетичних аспектів ХМЛ, інтегруючи фундаментальні знання з найновішими клінічними даними шляхом розгляду молекулярного патогенезу, ролі додаткових генетичних маркерів у стратифікації ризику.

Молекулярний патогенез хронічної мієлоїдної лейкемії

Основою розуміння ХМЛ є знання про її унікальний молекулярний патогенез, що починається з однієї цитогенетичної події, але розгортається у складний каскад клітинних і молекулярних змін.

Філадельфійська хромосома та онкоген BCR:ABL1

Визначальною генетичною ознакою ХМЛ є наявність Філадельфійської хромосоми (Ph), яка є результатом збалансованої реципрокної транслокації між довгими плечами хромосом 9 та 22. Ця аберація позначається як t(9;22)(q34.1;q11.2) [3, 4]. Під час цього процесу відбувається обмін генетичним матеріалом: дистальна частина довгого плеча хромосоми 9, що містить протоонкоген *ABL1* (англ. Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1), переноситься на хромосому 22, у той час як частина довгого плеча хромосоми 22 переміщується на хромосому 9 [4]. У результаті утворюється аномально коротка хромосома 22 (Ph-хромосома), та подовжена хромосома 9.

Молекулярним наслідком цієї транслокації є утворення химерного гена *BCR:ABL1*. Він виникає через злиття гена *BCR* (англ. Breakpoint Cluster Region) на хромосомі 22 з геном *ABL1* на хромосомі 9 [3, 4]. Цей новоутворений ген кодує химерний білок BCR:ABL1, який є онкопротеїном із конститутивно (постійно) активованою тирозинкіназною активністю. На відміну від нормального білка ABL1, активність якого суворо регулюється, білок BCR:ABL1 постійно фосфорилює численні білкові субстрати в клітині, що призводить до неконтрольованої активації низки внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [2]. Цей онкопротеїн є центральним і єдиним ініціюючим фактором, необхідним і достатнім для розвитку ХМЛ, що було доведено в експериментальних моделях. Його постійна активність призводить до ключових фенотипових проявів ХМЛ: посиленої проліферації гемопоетичних клітин, пригнічення апоптозу (запрограмованої смерті клітин) та порушення їх адгезії до строми кісткового мозку, що сприяє виходу

незрілих клітин у периферичну кров [2].

Транскрипційні варіанти BCR:ABL1

Хоча утворення гена *BCR:ABL1* є універсальною подією для ХМЛ, точка розриву в гені *BCR* може варіюватися, що призводить до утворення різних типів транскриптів і, відповідно, білків з різною молекулярною масою та функціональними властивостями. Існує три основні ізоформи онкопротеїну: p210, p190 та p230 [10].

Варіант p210 *BCR:ABL1* — найпоширеніший. Він є «візитівкою» ХМЛ і виявляється у понад 95% пацієнтів у хронічній фазі (ХФ-ХМЛ) [11]. Він утворюється внаслідок розриву в так званій головній ділянці розривів гена *BCR* (Major-BCR, M-bcr). Залежно від того, чи відбувається злиття екзону *a2* гена *ABL1* з екзоном *e13* (стара назва *b2*) або *e14* (стара назва *b3*) гена *BCR*, утворюються два підтипи транскриптів: *e13a2* (*b2a2*) та *e14a2* (*b3a2*). Обидва кодують білок з молекулярною масою 210 кДа (p210). У більшості популяцій транскрипт *e14a2* трапляється частіше, ніж *e13a2* [11].

Варіант p190 *BCR:ABL1* —трапляється за ХМЛ дуже рідко, приблизно в 1% випадків. Виникає в результаті розриву в мінорній ділянці гена *BCR* (minor-BCR, m-bcr), що призводить до утворення транскрипту *e1a2*. Кодує коротший білок з масою 190 кДа (p190). Ця ізоформа є характерною для більшості випадків Ph-позитивної гострої лімфобластної лейкемії (Ph+ ГЛЛ).

Варіант p230 *BCR:ABL1* — найрідкісніший варіант, який утворюється при розриві в мікроділянці гена *BCR* (micro-BCR, μ-bcr) і призводить до появи транскрипту *e19a2*. Він кодує найбільший білок масою 230 кДа (p230). Ця ізоформа асоційована з рідкісним варіантом ХМЛ, який характеризується переважною нейтрофільною проліферацією (нейтрофільна ХМЛ) і, як правило, має більш індолентний перебіг.

Клінічне та прогностичне значення цих транскриптів є предметом активних досліджень, і дані про них досі залишаються дещо суперечливими. З одного боку, більшість досліджень показують, що тип транскрипту (в межах p210) суттєво не впливає на довгострокові показники виживаності пацієнтів, які отримують терапію ІТК; з іншого боку, з'являється все більше доказів того, що тип транскрипту може впливати на кінетику відповіді та ймовірність досягнення найглибших терапевтичних цілей [12].

Спостереження про те, що різні транскрипти (p210, p190, p230) асоційовані з різними типами лейкемій (ХМЛ проти ГЛЛ) і мають різну біологічну активність *in vitro*, свідчить про те, що структурні відмінності в BCR-частині білка є функціонально значущими. Навіть у межах найпоширенішого варіанта p210, різниця між транскриптами *e13a2* та *e14a2* може бути клінічно релевантною. Наявність додаткових доменів у білку, що кодується транскриптом *e14a2* (наприклад, Dbl-гомологічного домену), ймовірно, модулює його сигнальні властивості, стабільність або взаємодію з іншими білками. Це може пояснити, чому пацієнти з транскриптом *e14a2* демонструють вищу ймовірність досягнення глибокої молекулярної відповіді (ГМВ) та успішної БТР [12]. Натомість, транскрипт *e13a2* може надавати лейкемічним клітинам певну перевагу у виживанні, що стає очевидним при спробі досягти повної ерадикації пухлинного клону, необхідної для БТР. Таким чином, тип транскрипту *BCR:ABL1* перестає бути просто діагностичним маркером і перетворюється на ранній прогностичний фактор, що визначає «курабельність» захворювання в епоху БТР. Це обґрунтовує необхідність включення аналізу типу транскрипту до стандартного діагностичного алгоритму та, можливо, до майбутніх моделей стратифікації ризику, особливо при плануванні терапевтичної стратегії, націленої на досягнення БТР [1, 4, 7, 10, 13, 14].

Сигнальні шляхи, які активуються BCR:ABL1

Конститутивна тирозинкіназна активність BCR:ABL1 призводить до аберантного фосфорилювання та активації багатьох внутрішньоклітинних білків, що запускає цілий каскад сигнальних шляхів, критичних для виживання та проліферації лейкемічних клітин. Розуміння цих шляхів є ключовим для усвідомлення механізмів дії ІТК та розвитку резистентності.

Основними сигнальними каскадами, які активуються BCR:ABL1, такі:

- шлях RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) є центральним регулятором клітинної проліферації, BCR:ABL1 активує його через адаптерні білки, такі як GRB2, що призводить до неконтрольованого поділу клітин;
- шлях PI3K/AKT/mTOR відіграє ключову роль у виживанні клітин, пригнічуючи апоптоз, активація PI3K (фосфатидилінозитол-3-кінази) та її подальшого ефектора AKT призводить до фосфорилювання та інактивації проапоптотичних білків (наприклад, BAD) та активації антиапоптотичних механізмів;
- шлях JAK/STAT — BCR:ABL1 може активувати білки родини JAK (англ. Janus kinase), що, у свою чергу, фосфорилюють та активують транскрипційні фактори STAT (англ. Signal Transducer and Activator of Transcription), зокрема STAT3 та STAT5, активація ж STAT5 є особливо важливою для ХМЛ, оскільки вона сприяє проліферації та виживанню лейкемічних клітин, а також індукує експресію генів, що пригнічують апоптоз, наприклад, *BCL-XL* [2].

Крім цих основних шляхів, BCR:ABL1 впливає на клітинну адгезію, взаємодію з позаклітинним матриксом та цитоскелет, що сприяє вивільненню лейкемічних клітин з кісткового мозку. Також важливою функцією онкопротеїну є індукція геномної нестабільності. Це відбувається, зокрема, через генерацію активних форм кисню (АФК), які пошкоджують ДНК, та через пряме втручання в роботу систем репарації ДНК [6]. Ця геномна нестабільність створює підґрунтя для накопичення додаткових генетичних аберацій, що є рушійною силою прогресування ХМЛ від хронічної фази до фази акселерації та бластної кризи.

Генетичний ландшафт, клональна еволюція,

стратифікація ризику

Хоча транслокація t(9;22) є ініціюючою подією в патогенезі ХМЛ, клінічний перебіг захворювання, відповідь на терапію та ризик прогресування значною мірою визначаються подальшою генетичною еволюцією пухлинного клону. Сучасні геномні технології дозволили виявити складний ландшафт додаткових генетичних аномалій, які відіграють ключову роль у біології ХМЛ.

Додаткові цитогенетичні аномалії

Додаткові цитогенетичні аномалії (ДЦА) — це хромосомні аберації, які виникають у Ph-позитивних клітинах на додаток до стандартної транслокації t(9;22) [15]. Їхня наявність є ознакою клональної еволюції та геномної нестабільності.

Частота виявлення ДЦА є відносно низькою на момент встановлення діагнозу, становлячи, за різними даними 3–11% [16]. Однак цей показник зростає з прогресуванням захворювання, досягаючи високих значень у фазі акселерації (ФА) та бластної кризи (БК) [17]. Протягом хвороби ДЦА розвиваються у близько 30% пацієнтів, і з точки зору механізму й клінічної значущості, ДЦА класифікують на дві основні групи:

- ДЦА «великого шляху» (англ. Major Route ACAs) — найпоширеніші аномалії, до яких належать трисомія 8 (+8), додаткова Ph-хромосома (+Ph), ізохромосома 17q (i(17q)) та трисомія 19 (+19) [15];
- ДЦА високого ризику (англ. High-Risk ACAs, HR-ACA) — більш сучасна і клінічно значуща, яка включає ДЦА «великого шляху» (окрім +19, значущість якої переглядається) та низку інших аберацій з доведеним несприятливим прогнозом, до них відносять моносомію 7 (-7) або делецію довгого плеча 7q (del(7q)), аномалії в локусі 3q26.2, аномалії 11q23 та наявність комплексного каріотипу (трьох і більше хромосомних аберацій) [16].

Прогностичне значення ДЦА є надзвичайно важливим. Численні дослідження переконливо довели, що наявність ДЦА високого ризику на момент діагностики є потужним незалежним предиктором несприятливого перебігу ХМЛ. Такі пацієнти мають значно вищий ризик прогресування до ФА й БК, гіршу виживаність без прогресування (англ. progression-free survival, PFS) та вищу смертність, пов’язану з ХМЛ [16]. Цей несприятливий вплив ДЦА є незалежним від традиційних прогностичних шкал, таких як Sokal та ELTS (англ. European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival), які базуються на клініко-лабораторних показниках [16]. Цитогенетичний аналіз надає прогностичну інформацію, яка доповнює існуючі системи стратифікації ризику. Пацієнти з HR-ACA також демонструють нижчі показники досягнення великої молекулярної відповіді (ВМВ) на терапію ІТК [18].

Таким чином, геном ХМЛ не є статичним. Наявність ДЦА або інших високоризикових соматичних мутацій на момент постановки діагнозу є не просто маркером «поганого» клону, а прямим свідченням глибинної геномної нестабільності, яка є двигуном майбутньої резистентності та прогресування. Транслокація *BCR:ABL1* є «першим ударом», а наявність додаткових аномалій — «другим ударом» або доказом того, що клітина має високу схильність до їхнього набуття. Це свідчить про те, що лейкемічний процес вже пройшов певний еволюційний шлях і має вищий внутрішній потенціал до адаптації під терапевтичним тиском. Отже, ДЦА є не пасивними прогностичними маркерами, а функціональним відображенням еволюційного потенціалу хвороби. Пацієнт зі «складним» геномом на момент діагностики з високою ймовірністю вже має мінорні резистентні субклони та більшу здатність генерувати нові. Це фундаментально змінює підхід до початкового лікування, обґрунтовуючи застосування більш потужних ІТК другого покоління у таких «геномно високоризикових» пацієнтів, незалежно від їхнього клінічного ризику за шкалами Sokal чи ELTS, з метою якомога швидшого та глибшого пригнічення всього нестабільного геномного комплексу для запобігання клональній еволюції [16, 18].

Соматичні мутації поза геном BCR:ABL1

Із впровадженням секвенування нового покоління (NGS) стало очевидно, що генетичний ландшафт ХМЛ є набагато складнішим, ніж вважалося раніше. На додаток до цитогенетичних аномалій, у пацієнтів з ХМЛ, особливо при прогресуванні або резистентності, виявляється значна кількість соматичних мутацій у генах, не пов'язаних із *BCR:ABL1* [7].

Ці мутації найчастіше уражають гени, що відіграють ключову роль у регуляції фундаментальних клітинних процесів:

- епігенетичні регулятори: *ASXL1*, *DNMT3A*, *TET2*, *IDH1/2*, *EZH2*;
- транскрипційні фактори: *RUNX1*, *IKZF1*, *TP53*;
- компоненти сплайсингу: *SF3B1*, *SRSF2*.

Наявність цих мутацій, навіть у вигляді мінорних клонів на момент діагностики, має глибоке прогностичне значення. Вони асоційовані з вищим ризиком трансформації у ФА й БК, резистентністю до терапії ІТК та гіршими показниками виживаності [7].

Особливу увагу привертають мутації в гені ***ASXL1*** (англ. additional sex combs like 1), який є важливим регулятором хроматину, і його мутації асоціюються з несприятливим прогнозом за ХМЛ. Пацієнти з мутаціями *ASXL1* мають гіршу виживаність без подій, підвищену резистентність до ІТК та прискорене прогресування хвороби [7]. Отже, *ASXL1* — один з найважливіших незалежних прогностичних біомаркерів, який доповнює інформацію від ДЦА.

Механізм, за яким ці мутації сприяють прогресуванню, полягає у наданні клітинам додаткових переваг у виживанні та проліферації, що робить їх менш залежними від сигнального шляху BCR:ABL1. Під селективним тиском терапії ІТК, яка ефективно пригнічує домінантний Ph-позитивний клон, субклони з цими додатковими мутаціями отримують можливість для експансії, що призводить

до клональної еволюції, розвитку резистентності та клінічного прогресування [7]. Деякі з цих мутацій можуть існувати навіть у прелейкемічних, Ph-негативних стовбурових клітинах, створюючи схильність до розвитку не тільки ХМЛ, але й інших мієлоїдних новоутворень [15].

Інтеграція генетичних маркерів у прогностичні шкали

Традиційні прогностичні шкали, такі як Sokal та ELTS, розроблені в епоху до широкого застосування ІТК та базуються на клініко-гематологічних параметрах: вік, розмір селезінки, кількість тромбоцитів, еозинофілів, базофілів та бластів у периферичній крові [3]. Вони добре корелюють з імовірністю досягнення цитогенетичної відповіді та загальною виживаністю, але мають суттєве обмеження —не враховують прямої інформації про геномну нестабільність пухлинного клону.

Наявність ДЦА високого ризику та певних соматичних мутацій (зокрема, *ASXL1*) є потужними незалежними предикторами несприятливого прогнозу [7]. Це створює нагальну потребу в розробці нових, інтегрованих систем стратифікації ризику. Майбутнє прогнозування за ХМЛ, ймовірно, полягатиме у створенні композитних прогностичних моделей, які б поєднували надійність існуючих клінічних шкал (наприклад, ELTS) з даними геномного профілювання (статус ДЦА, наявність мутацій *ASXL1*, *TP53* та інших). Такий підхід дозволить значно точніше ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком прогресування на самому початку захворювання та обирати для них більш агресивну терапевтичну тактику, наприклад, призначення ІТК другого покоління в першій лінії, з метою запобігання клональній еволюції та покращення довгострокових результатів [16].

Через обмеженість формату публікації, за її межами залишилися такі важливі аспекти теми, як генетичні детермінанти терапевтичної відповіді й резистентності на ІТК (їхня фармакогенетика, етнічна варіативність, *BCR:ABL1*-залежні й незалежні механізми), молекулярний моніторинг у еру БТР (методи, кінетика відповіді, критерії вибору й показники успішності БТР), новітні технології та майбутні напрямки в дослідженні генетики ХМЛ (NGS, OGM) та секвенування довгих прочитань, епігенетичні модифікації як прогностичні маркери та терапевтичні мішені, дослідницькі моделі) тощо, та їх буде розглянуто у наступних роботах.

Висновки

Шлях вивчення генетики хронічної мієлоїдної лейкемії є яскравим прикладом тріумфу наукової думки та її втілення у клінічну практику. Захворювання, що колись визначалося однією хромосомною аномалією, сьогодні постає перед нами як складна екосистема з вираженою геномною та епігеномною гетерогенністю. Успіх таргетної терапії ІТК не тільки кардинально змінив долю пацієнтів, але й поставив перед науковою та медичною спільнотою нові, складніші завдання.

Парадигма ХМЛ еволюціонувала. Від простої моделі «один ген — одна хвороба» ми перейшли до розуміння ХМЛ як динамічного процесу клональної еволюції, де первинна аномалія *BCR:ABL1* створює фон геномної нестабільності, на якому виникають і відбираються додаткові генетичні та епігенетичні зміни.

Прогностична стратифікація вимагає інтегративного підходу. Традиційні клініко-гематологічні шкали ризику є недостатніми. Наявність додаткових цитогенетичних аномалій високого ризику та соматичних мутацій (зокрема, в гені *ASXL1*) на момент діагностики є потужним незалежним предиктором несприятливого прогнозу. Майбутнє належить інтегрованим прогностичним моделям, що поєднують клінічні, цитогенетичні та молекулярно-геномні дані. Кінцевою метою є перехід від стратегії нескінченного менеджменту хронічного захворювання до розробки скінченних за часом, куративних терапевтичних курсів, які б призводили до «операційного одужання» для абсолютної більшості пацієнтів. ХМЛ, яка колись була піонером таргетної терапії, має всі шанси стати піонером і в досягненні цієї амбітної мети, демонструючи повний потенціал сучасної геномної медицини.

Перспективи подальших досліджень

Науковий і практичний інтерес становить інтеграція структурного та точкового геномного профілювання (OGM, NGS, LRS) для персоналізованої стратифікації ризику, пошуку нових епігенетичних та метаболічних біомаркерів стійких лейкемічних стовбурових клітин і розробці комбінованих терапевтичних стратегій з націленням на ключові механізми резистентності, зокрема у контексті досягнення та підтримання безтерапевтичної ремісії тощо.

References

1. Kamizela AE, Leongamornlert D, Williams N, Wang X, Nyamondo K, Dawson K, et al. Timing and trajectory of BCR:ABL1-driven chronic myeloid leukaemia. Nature. 2025;640(8060):982-90. DOI: 10.1038/s41586-025-08817-2.

2. Haider MZ, Anwer F. Genetics, Philadelphia Chromosome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Dec 3]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560689/

3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: a review. JAMA. 2025 May 13;333(18):1618-29. DOI: 10.1001/jama.2025.0220.

4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024;99(11):2191-212. DOI: 10.1002/ajh.27443.

5. Surveiilance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Hematopoietic and Lymphoid Neoplasm Database [Internet]. National Institute of Health; 2025 [cited 2025 July 30]. Available from: https://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf58e3e27c3994bd53b7/

6. Alves R, Gonçalves AC, Rutella S, Almeida AM, De Las Rivas J, Trougakos IP, et al. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia - From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance. Cancers (Basel). 2021 Sept 26;13(19):4820. DOI: 10.3390/cancers13194820.
7. Sicuranza A, Cavalleri A, Bernardi S. The biology of chronic myeloid leukemia: an overview of the new insights and biomarkers. Front Oncol. 2025 May 8;15:1546813. DOI: 10.3389/fonc.2025.1546813.
8. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood. 2016 July 7;128(1):17-23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
9. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. Mechanisms of resistance to ABL kinase inhibition in CML and the development of next generation ABL kinase inhibitors. Hematol Oncol Clin North Am. 2017 Aug;31(4):589-612. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.04.007.
10. Krishnan V, Kim DDH, Hughes TP, Branford S, Ong ST. Integrating genetic and epigenetic factors in chronic myeloid leukemia risk assessment: toward gene expression-based biomarkers. Haematologica. 2022;107(2):358-70. DOI: 10.3324/haematol.2021.279317.
11. Zenebe B, Nigussie H, Belay G, Seboka N. A review on characterization of BCR – ABL transcript variants for molecular monitoring of chronic myeloid leukemia phenotypes. Hematology. 2023;8(1). Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/16078454.2023.2284038
12. Molica M, Abruzzese E, Breccia M. Prognostic Significance of Transcript-Type BCR - ABL1 in Chronic Myeloid Leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020 Sept 1;12(1):e2020062. DOI: 10.4084/MJHID.2020.062.
13. Ercaliskan A, Eskazan AE. The impact of BCR-ABL1 transcript type on tyrosine kinase inhibitor responses and outcomes in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer. 2018 Oct 1;124(19):3806-18. DOI: 10.1002/cncr.31408.
14. Nath A, Wang J, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of targeted therapeutics in chronic myeloid leukemia. Mol Diagn Ther. 2017 Dec;21(6):621-31. DOI: 10.1007/s40291-017-0292-x.
15. Ramalingam TR, Subramanian J, Nagarathinam I, Chandran C, Vaidhyanathan L, Easow JM. An interesting case of chronic myeloid leukemia with twists and turns. Hematol Transfus Cell Ther. 2024 Dec 1;46(s6):S385-8. DOI: 10.1016/j.htct.2023.02.001.
16. Clark RE, Apperley JF, Copland M, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. Blood Adv. 2021 Feb 23;5(4):1102-9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003570.
17. ElNahass YH, Assem MM, Saber MM, Abdalla SK, Mahmoud HK, ElRefaey FA. Prognostic impact of additional chromosomal abnormalities in Egyptian chronic myeloid leukemia patients. Open Access Maced J Med Sci. 2020;8(B):623-30. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4259.
18. Kockerols CCB, Geelen IGP, Levin M-D, Janssen JJWM, Beveloo HB, Dinmohamed AG, et al. High-risk additional cytogenetic aberrations in a Dutch chronic phase chronic myeloid leukemia patient population. Haematologica. 2023 Nov 1;108(11):3156-9. DOI: 10.3324/haematol.2022.282447.

Відомості про авторів
Кучер О.В. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна. https://orcid.org/0000-0003-1149-546X

Information about the author
Kucher O.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Therapy, Family Medicine, Hematology, and Transfusion Medicine, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Дата першого надходження рукопису до видання: 15.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 25.08.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Кучер О.В. 2025

Scientific reviews УДК 616.31-083-057.36(477)

ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СТАН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ УКРАЇНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Кільмухаметова Ю.Х.[1], Басіста А.С.[1], Остафійчук М.О.[1], Воляк М.Н.[2], Лабій Ю.А.[2], Кошкін О.Є.[2]

[1] Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
[2] Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: *стоматологія, фактори, ротова порожнина, карієс, захворювання пародонта, стрес, харчування, військовослужбовці, санація.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 107-112.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.17*

E-mail: *kilmukhametova.iuliia@bsmu.edu.ua*

Резюме. *Проблема стоматологічного здоров'я військовослужбовців ЗСУ вивчається військовою стоматологією, що є спеціальним розділом медицини, який займається організацією стоматологічної допомоги військовим у мирний та воєнний час. Штатні лікарі-стоматологи бригад переважно надають невідкладну допомогу, оскільки провести повноцінне стоматологічне лікування не видається можливим за бойових умов.*

Мета дослідження*– проаналізувати вітчизняні джерела літератури щодо стану ротової порожнини у військовослужбовців України та фактори, що впливають на розвиток карієсу, ускладнень карієсу та захворювань пародонта.*

Проведені дослідження показали, що великий відсоток військовослужбовців Збройних сил України потребує стоматологічної допомоги. На сьогодні, існує потреба у проведенні планової санації ротової порожнини бійців, адже захворювання ротової порожнини негативно впливає на фізичний та моральний стан військовослужбовців.

FACTORS AFFECTING THE CONDITION OF THE ORAL CAVITY IN UKRAINIAN MILITARY PERSONNEL (LITERATURE REVIEW)

Kilmukhametova Yu.Kh., Basista A.S., Ostafiichuk M.O., Voliak M.N., Labii Yu.A., Koshkin O.Ie.

Key words: *dentistry, factors, oral cavity, caries, periodontal disease, stress, nutrition, military personnel, sanitation.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 107-112.

Resume. *The problem of dental health among Ukrainian Armed Forces personnel is studied by military dentistry, a special branch of medicine that deals with the organisation of dental care for military personnel in times of peace and war. Staff dentists in brigades mainly provide emergency care, as it is not possible to carry out full dental treatment in combat conditions.*

The aim of this work is to analyse national literary sources on the state of the oral cavity in Ukrainian military personnel and the factors influencing the development of caries, caries complications and periodontal diseases.

Studies have shown that a large percentage of Ukrainian Armed Forces personnel require dental care. Today, there is a need for routine oral sanitation of Ukrainian Armed Forces soldiers, as oral diseases negatively affect the physical and mental health of military personnel.

Вступ. Здоров'я ротової порожнини є одним із головних чинників, які впливають на загальний стан організму, адже рот є «вхідними воротами» для будь-яких патогенів, мікроорганізмів, вірусів тощо. Багаторічні дослідження показали, що незадовільний стан порожнини рота може призвести до захворювань травної, серцево-судинної, ендокринної, імунної, нервової систем, та ін. [1-3]. Тому, стоматологічне здоров'я є надзвичайно важливим для повноцінного функціонування організму людини. Окрім того, цей процес є двобічним, і загальний стан пацієнта теж впливає на ротову порожнину [1, 4].

У теперішній час, коли Україна переживає збройну агресію сусідньої держави, стрес є одним з найсуттєвіших факторів розвитку стоматологічних захворювань. Адже війна - це час складних випробувань, який відбивається на кожному аспекті життя людини, духовному та фізичному стані. Даний стресовий стан організму опосередковано впливає на стан ротової порожнини, викликаючи різні стоматологічні захворювання [3, 5]. За статистичними даними, на різні стоматологічні патології страждають більше 92% жителів України, а у зв'язку із впливом стресових факторів під час воєнного стану даний показник значно збільшився [3, 6, 7]. Зокрема у військовослужбовців, які щоденно перебувають на

лінії бойових зіткнень.

Мета дослідження– проаналізувати джерела літератури щодо стану ротової порожнини у військослужбовців України та фактори, що впливають на розвиток карієсу, ускладнень карієсу та захворювань пародонта.

Основна частина. Проблему стоматологічного здоров'я військовослужбовців вивчає військова стоматологія, що є спеціальним розділом медицини, який займається організацією стоматологічної допомоги військовим у мирний та воєнний час [8, 9]. На жаль, на даний момент надавати стоматологічну допомогу, особливо в зоні бойових дій, є вкрай проблематичним. Штатні лікарі-стоматологи бригад переважно надають невідкладну допомогу, оскільки провести повноцінне стоматологічне лікування не видається можливим за бойових умов [7,8]. Окрім того, військовослужбовці не завжди мають змогу елементарно дотримуватися гігієни порожнини рота. Це та інші проблеми, пов'язані з логістикою і організацією надання стоматологічної допомоги, призводить до значного погіршення стану ротової порожнини військовослужбовців [10, 11]. Так, згідно з даними статистики за 2022 рік, у 40,5% військовослужбовців, які звернулися по стоматологічну допомогу в терапевтичне відділення, виявили гострі форми пульпіту, у 23,5% - гострі та загострені форми періодонтиту; захворювання пародонта і слизової оболонки становили 14% і 9% відповідно [12]. Цікавим є той факт, що статистичні дані за 2017 рік показали наступну картину: з приводу гострих пульпітів звернулося 25,8% військовослужбовців, гострих форм періодонтиту – 39,11%; пародонтит I ступеня був виявлений у 42,3% обстежених, а II ступеня - у 36,53% бійців [13].

Дані за 2013-2014 рр. показали, що в 65,1±2,3% обстежених військовослужбовців виявлено гострі або хронічні періапікальні інфекції. У той же час, автори вказують на те, що періостит, як ускладнення періодонтиту, виявлено в 63,3±2,9% обстежених солдатів строкової служби. В офіцерського складу цей показник був значно нижчим [14].

Зубний камінь, окрім механічної пошкоджувальної дії на пародонт, має токсичний вплив, оскільки містить у своєму складі оксиди металів та може спричиняти місцевий гіповітаміноз С [15]. Це, у свою чергу, впливає на перебіг захворювання та виникнення ускладнень. Окрім того, мікробна біоплівка, яка сприяє утворенню зубного каменя, є однією з найсуттєвіших причин виникнення більшості стоматологічних захворювань, у тому числі карієсу та ерозії твердих тканин зубів [16]. Суттєвим чинником виникнення карієсу є інтенсивність нашарувань зубних відкладень та порушення мінерального складу слини [16, 17].

Поширеність захворювань тканин пародонта у військовослужбовців, як контрактної, так і строкової служби, варіює від 60,2 до 97,4%. Також у дослідженні вказано, що 85,6±11,3% строковиків та 73,0±10,1% офіцерського складу мали захворювання тканин пародонта. У той же час, поширеність карієсу доходила до 100%, а його ускладнення, такі як пульпіт і періодонтит, виявлені у 88,7% обстежених. Окрім того, 57,47% військовослужбовців потребує санації ротової порожнини, а 9,36% - ортопедичного лікування, а саме протезування; лише 19,6±5% зверталися з метою профілактичного огляду [7,18].

Згідно з науковими доробками Науменко К.Є. та Бєлікова О.Б., серед обстежених військовослужбовців 36,48% мали дефекти зубних рядів. Дефекти обох щелеп були виявлені у 9,65% обстежених, дефекти лише нижньої щелепи – у 17,6%, а верхньої – у 9,23%; протезування потребувало 35,63% військовослужбовців [19].

Така відчутна різниця в показниках може пояснюватися низкою чинників, особливо початком повномасштабних дій країни–агресора, підвищенням рівня стресу, неможливістю вчасно надати стоматологічну допомогу на полі бою, а також зміною режиму харчування та іншими факторами.

Згідно з даними досліджень, стрес буває фізіологічним та психоемоційним, і обидва ці види є визначальними факторами, які впливають на благополуччя і здоров'я людей. Адже загальновідомою є інформація, що стрес призводить до виснаження адаптаційних можливостей організму через постійне психологічне напруження і може призвести до значного погіршення загального стану і навіть смерті [5].

Організм людини не пристосований до постійних великих потрясінь, проте з часом може адаптуватися до зміни зовнішніх умов. Цей процес адаптації проходить у три стадії. Під час першої стадії організм людини ослаблюються і стає більш схильним до загострення існуючих соматичних патологій, або ж стає сприйнятливим до виникнення нових. Іноді ця стадія може завершитися повним одужанням пацієнта, проте, є випадки, коли стрес переходить у другу стадію. Це можливо при хронічному стресі, такому, який щоденно переживають військовослужбовці Збройних сил України (ЗСУ) на лінії фронту. При другій стадії організм поступово втрачає свої вроджені адаптаційні резерви, і знову ж таки можливі загострення хронічних захворювань, у тому ж числі і стоматологічні. Відомим є той факт, що зубний біль є другим за силою після ниркової коліки. Тому, часто у бійців ЗСУ посилюється стресовий фактор на тлі гострого постійного болю. У цей момент може наступити третя стадія – стадія виснаження, коли організм вичерпує усі свої резерви, що призводить до значних негативних наслідків для соматичного здоров'я і функціонування пацієнта. При цьому запальні стоматологічні захворювання, такі як пульпіт та періодонтит легко можуть ускладнитися періоститом або навіть остеомієлітом [7, 12].

Постійне психоемоційне напруження, яке щоденно переживають військовослужбовці ЗСУ, часто призводить до розвитку ксеростомії – сухості ротової порожнини, що, у свою чергу, сприяє виникненню захворювань слизової оболонки порожнини рота, а саме кандидозу та вірусних уражень [20]. Погане

зволожування рота також може викликати свербіж слизової, сприяє виникненню карієсу і галітозу – неприємного запаху з ротової порожнини. Усе це негативно впливає і на загальний стан організму бійців, що часто супроводжується загостренням існуючих соматичних патологій [7].

Окрім того, стрес може викликати підсвідоме напруження, що може проявлятися явищем бруксизму, коли під час сну пацієнти надмірно стискають зуби. Це, у свою чергу, може призвести до патологічного стирання та рухомості зубів, їх надмірної чутливості, сколу зубів, пломб та ортопедичних конструкцій, а інколи, навіть до відламу коронки зуба. Постійне напруження щелеп призводить до порушення їх нормальної функції та безперервного головного болю [7, 20].

Згідно з дослідженням, у пацієнтів з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту I ступеня, вміст кортизолу в ротовій рідині становив (41,67±5,67) нмоль/л, що вказувало на наявність психоемоційного напруження та вказувало на взаємозв'язок запальнодистрофічних захворювань та стресу [21]. Ці дані вказують на пряму взаємозалежність між стресовими факторами і здоров'ям організму, у тому числі стоматологічним. Тому, здоровий особовий склад Збройних сил України, у тому числі їхнє стоматологічне здоров'я, є визначним фактором боєздатності армії [3, 4, 10].

Як відомо, людський організм отримує усі необхідні поживні речовини з їжі, яку він споживає, тому збалансоване харчування є невід'ємною частиною здорового способу життя. Адже нестача тих чи інших макро- чи мікроелементів може призвести до серйозних порушень та виникнення соматичних патологій. Усім історично відома цинга – хвороба, яка виникає за відсутності вітаміну С у раціоні людини, та інші патології, причиною яких є дефіцит тих, чи інших поживних речовин. Тому, збалансоване харчування військовослужбовців ЗСУ, особливо в надзвичайно стресовий період військових дій на полі бою, є дуже важливим аспектом. Відповідно до досліджень, нераціональне харчування військовослужбовців та незабезпечення їх поживними речовинами може призвести до погіршення самопочуття та зниження опірності організму бійців ЗСУ [22]. Відповідно, це сприятиме не найкращій результативності бійців, що виконують бойові завдання. Окрім того, пригнічений стан військовослужбовців може призвести до зменшення концентрації та погіршення уваги, що є дуже небезпечним на полі бою. Тому, добовий раціон має забезпечувати нормальне фізіологічне функціонування організму та швидке відновлення як фізичного, так і психоемоційного стану бійців [23].

Згідно з дослідженням, раціон військовослужбовців є доволі одноманітним, і в ньому переважають м'ясні, молочні продукти, хлібобулочні вироби та картопля. Окрім того, харчова енергія у добових раціонах харчування військових не зовсім відповідає рекомендованим гігієнічним нормам. Встановлено невідповідність нормам харчування в кількості макро- та мікроелементів, які отримують військовослужбовці під час щоденного прийому їжі. У той же час, відповідно до досліджень інших авторів, військовослужбовцям рекомендовано споживати більше складних вуглеводів, жирів та білків, а також кальцію, магнію і заліза [22, 23]. Така невідповідність у даних може пояснюватися тим, що в період повномасштабного вторгнення країни-агресора військові витрачають більше енергії, ніж у мирний час. Адже для виконання бойових завдань або під час тренувань, відбуваються колосальні витрати енергії, які необхідно поповнювати за рахунок відповідного харчування.

Відомим є той факт, що особливості харчування людини може впливати на весь організм, зокрема, на ротову порожнину. Надмірне споживання продуктів, що містять вуглеводи, зокрема цукор, сприяє виникненню карієсу. За відсутності молочної продукції в раціоні може виникати нестача кальцію, що негативно впливає на міцність щелепових кісток та емалі. Дефіцит білкової їжі впливає на нормальне функціонування зв'язкового апарату ротової порожнини, а надмірне споживання жирів перешкоджає нормальному засвоєнню кальцію, що знову ж таки негативно впливає на тверді тканини зубів. Окрім того, при неправильному харчуванні можливе виникнення патологій слизової оболонки порожнини рота, а також захворювань пародонта [24]. Ці фактори можуть призвести до втрати зубів, а з ними і жувальної ефективності, що часто призводить до виникнення різних соматичних патологій, а саме захворювань шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, ендокринної, сечовивідної та інших систем організму [1, 24]. Усе це є своєрідним замкненим колом, де невідповідне харчування сприяє виникненню стоматологічних захворювань, які, у свою чергу, перешкоджають нормальному харчуванню пацієнта. Тому, правильне і збалансоване харчування є дуже важливим елементом здорової ротової порожнини, що сьогодні є особливо актуальним для військовослужбовців Збройних сил України [25, 26].

Висновок. Проведені дослідження показали, що великий відсоток військовослужбовців Збройних сил України потребує стоматологічної допомоги, яку, на жаль, дуже важко надавати в умовах ведення бойових дій. Тому існує потреба у проведенні планової санації ротової порожнини бійців ЗСУ, адже захворювання ротової порожнини негативно впливає на фізичний та моральний стан військовослужбовців. На жаль, неможливість підтримувати адекватну гігієну ротової порожнини під час бойових завдань також є одним із важливих чинників, що сприяють виникненню захворювань твердих тканин зубів та тканин пародонта. Окрім того, постійне нервове напруження та стрес, який відчувають бійці ЗСУ на лінії фронту, поступово виснажують адаптаційні та імунні можливості організму, що, у свою чергу, сприяє підвищенню виникнення і загострення соматичних патологій і захворювань ротової порожнини. Також зниження імунної системи та резистентності організму

може виникнути за умови недостатнього забезпечення усіма необхідними поживними та мінеральними речовинами, що нерідко буває у військовослужбовців ЗСУ, які виконують бойові завдання. Усі ці фактори негативно впливають на здоров'я військових Збройних сил України в загальному, та на стоматологічне зокрема.

Список літератури

1. Годованець ОІ, Котельбан АВ, Гринкевич ЛГ, Романюк ДГ. Чинники ризику розвитку захворювань твердих тканин зубів у дітей. Сучасний стан питання. Медицина сьогодні і завтра. 2019;85(4):111-20. DOI: 10.35339/msz.2019.85.04.16.
2. Круть АГ, Горачук ВВ. Стан здоров'я порожнини рота населення окремих регіонів України. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;26(2):302-7. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-22.
3. Попович ЗБ, Рожко ММ, Мельничук МВ, Кукурудз НІ. Роль профілактики стоматологічних захворювань у системі надання стоматологічної допомоги. Сучасна стоматологія. 2023;1-2:4-7. DOI: 10.33295/1992-576X-2023-1-2-4.
4. Лаврін ОЯ, Авдєєв ОВ, Дзецюх ТІ, Воробець АБ. Оцінка рівня стоматологічного здоров'я військовослужбовців Збройних сил України згідно з даними анкетування. Клінічна Стоматологія. 2023;2-3:51-5. DOI: 10.11603/2311-9624.2023.2-3.14109.
5. Салюк МА, Ковальчук ОС, Несправа МВ, Дашевська ЮС. Типи сприйняття образу ветерана АТО/ООС сучасною українською молоддю. Актуальні проблеми психології: Збірник наукових праць Інституту психології імені Г.С. Костюка НАПН України. Том 14. Випуск 5. Київ – Ніжин: Видавець «ПП Лисенко М.М.»; 2020. С. 216-225.
6. Lavrin OYa. Characteristics of tooth damage by a carious process among military personnel of the Armed Forces of Ukraine. Archive of Clinical Medicine. 2023;29(1):22-5. DOI: 10.21802/acm.2023.1.13.
7. Селюк ОВ, Воронко АА. Структура первинної захворюваності військовослужбовців Збройних сил України за контрактом у 2020 році. Сучасні аспекти військової медицини. Current Aspects of Military Medicine. 2021;28(2):34-4. DOI: 10.32751/2310-4910-2021-28-2-3.
8. Лищишин МЗ, Коваленко ВВ. Стан та перспективи розвитку військової стоматології в Україні. Медичні перспективи. 2020;25(1):9-17. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.1.200392.
9. Мазур ІП, Вахненко ОМ. Моніторинг основних показників стоматологічної допомоги в Україні за 2019 рік. Oral and general health. 2020;1(1):10-5. DOI: 10.22141/ogh.1.1.2020.214841.
10. Кальниш ВВ, Пашковський СМ, Мальцев ОВ, Печиборщ ВП, Єщенко ОІ, Шепітько КВ. Взаємозв'язок стану здоров'я і психофізіологічних характеристик військовослужбовців. Світ біології та медицини. 2019;3:72-7. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-3-69-72-77.
11. Третяк ХС. Стан ротової порожнини у військовослужбовців. In: The 4 th International scientific and practical conference - Modern research in world science (July 10-12, 2022) SPC—Sci-conf.com. ua, Lviv, Ukraine. 2022. 130.
12. Канюра ОА, Біденко НВ, Коленко ЮГ, Філоненко ВВ, Хрол НС, Шпак ДЮ. Досвід надання стоматологічної допомоги в умовах військового стану. Сучасна стоматологія. 2022;3-4:38-43. DOI: 10.33295/1992-576X-2022-3-4-38.
13. Науменко КЄ, Бєліков ОБ. Аналіз структури стоматологічної захворюваності у військовослужбовців Чернівецького гарнізону та потреби в стоматологічній допомозі. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4(3):356-59.
14. Гулюк АГ, Шмідт ПА. Особливості перебігу гострої періапікальної інфекції у військовослужбовців Збройних сил України. Вісник стоматології. 2018;29(3):47-52.
15. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Ємельянова НЮ, Радченко АО, Гальчинська ВЮ. Вплив стресових чинників воєнного часу на метаболічний статус цивільного населення. Український терапевтичний журнал. 2023;3:37-43. DOI: 10.30978/UTJ2023-3-37.
16. Заболотна ІІ. Сучасні уявлення про роль біоплівки у виникненні патології твердих тканин зубів. Інновації в стоматології. 2023;1:84-90. DOI: 10.35220/2523-420X/2023.1.14.
17. Скрипников ПМ, Скрипникова ТП, Лупаца НА, Розколупа НВ, Островська ГЮ, Титаренко ВІ, та ін. Стан здоров'я органів порожнини рота у внутрішньо переміщених осіб. Український стоматологічний альманах. 2023;1:12-6. DOI: https://doi.org/10.31718/2409-0255.1.2023.02.
18. Лаврін ОЯ. Оцінка ураженості зубів каріозним процесом серед військовослужбовців Збройних сил України. Вісник стоматології. 2023;124(3):37-41. DOI: 10.35220/2078-8916-2023-49-3.6.
19. Науменко КЄ, Бєліков ОБ. Розповсюдженість основних стоматологічних захворювань та потреба військовослужбовців в ортопедичному лікуванні (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2017;21(1):211-14.
20. Жалдак А, Іванько О, Депутат Ю. Вивчення досвіду застосування неінвазивних методів для оцінки функціонального стану організму при фізичних та психоемоційних навантаженнях (огляд літератури). Український науково-медичний молодіжний журнал. 2021;2:53-62. DOI: 10.32345/USMYJ.2(124).2021.53-63.
21. Кононова ОВ. Взаємозв'язок між рівнем психологічного стресу та ураженням тканин пародонту. Сучасна стоматологія. 2018;5:32-9.
22. Chorna VV, Krupka NO, Lototska-Dudyk UB. Current requirements for the nutrient composition of food and the state of food supply for servicemen of the Armed Forces of Ukraine. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2023;27(2):313-18. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-23.
23. Лотоцька-Дудик УБ, Крупка НО, Брейдак ОА, Чорна ВВ, Подолян ВМ, Івашкевич ЄМ. Харчування військовослужбовців. Львів-Вінниця; 2023. 76 с.
24. Santonocito S, Giudice A, Polizzi A, Troiano G, Merlo EM, Sclafani R, et al. A Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis. Nutrients. 2022 Jun 11;14(12):2426. DOI: 10.3390/nu14122426.
25. Товма Л, Морозов І. Методика формування раціонів харчування для військовослужбовців з індивідуальними потребами. Збірник наукових праць Національної академії Національної гвардії України. 2022;2:84-93. DOI: 10.33405/2409-7470/2022/2/40/270555.
26. Гавриченко ДГ. Сучасний стан сфери охорони здоров'я України. Наукові перспективи. 2022;6:611-23. DOI: 10.52058/2708-

7530-2022-6(24)-611-623.

References

1. Hodovanets' OI, Kotel'ban AV, Hrynkevych LH, Romaniuk DH. Chynnyky ryzyku rozvytku zakhvoriuvan' tverdykh tkanyn zubiv u ditei. Suchasnyi stan pytannia [Risk factors for the development of diseases of hard dental tissues in children. Current state of the issue]. Medytsyna s'ohodni i zavtra. 2019;85(4):111-20. DOI: 10.35339/msz.2019.85.04.16. (in Ukrainian).
2. Krut' AH, Horachuk VV. Stan zdorov'ia porozhnyny rota naselennia okremykh rehioniv Ukrainy [Oral health status of the population of certain regions of Ukraine]. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2022;26(2):302-7. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-22. (in Ukrainian).
3. Popovych ZB, Rozhko MM, Mel'nychuk MV, Kukurudz NI. Rol' profilaktyky stomatolohichnykh zakhvoriuvan' u systemi nadannia stomatolohichnoi dopomohy [The role of dental disease prevention in the dental care system]. Suchasna stomatolohiia. 2023;1-2:4-7. DOI: 10.33295/1992-576X-2023-1-2-4. (in Ukrainian).
4. Lavrin OIa, Avdieiev OV, Dzetsiukh TI, Vorobets' AB. Otsinka rivnia stomatolohichnoho zdorov'ia viis'kovosluzhbovtsiv Zbroinykh syl Ukrainy zghidno z danymy anketuvannia [Assessment of the level of dental health of servicemen of the Armed Forces of Ukraine according to questionnaire data]. Klinichna Stomatolohiia. 2023;2-3:51-5. DOI: 10.11603/2311-9624.2023.2-3.14109. (in Ukrainian).
5. Saliuk MA, Koval'chuk OS, Nesprava MV, Dashevs'ka YuS. Typy spryiniattia obrazu veterana ATO/OOS suchasnoiu ukrains'koiu moloddiu. Aktual'ni problemy psykholohii: Zbirnyk naukovykh prats' Instytutu psykholohii imeni H.S. Kostiuka NAPN Ukrainy [Types of perception of the image of an ATO/JFO veteran by modern Ukrainian youth. Current problems of psychology: Collection of scientific works of the Institute of Psychology named after G.S. Kostyuk of the National Academy of Sciences of Ukraine]. Vol. 14. Issue 5. Kyiv – Nizhyn: Vydavets' «PP Lysenko M.M.»; 2020. p. 216-225. (in Ukrainian).
6. Lavrin OYa. Characteristics of tooth damage by a carious process among military personnel of the Armed Forces of Ukraine. Archive of Clinical Medicine. 2023;29(1):22-5. DOI: 10.21802/acm.2023.1.13.
7. Seliuk OV, Voronko AA. Struktura pervynnoi zakhvoriuvanosti viis'kovosluzhbovtsiv Zbroinykh syl Ukrainy za kontraktom u 2020 rotsi [Structure of primary morbidity among contract servicemen of the Armed Forces of Ukraine in 2020]. Suchasni aspekty viis'kovoi medytsyny. Current Aspects of Military Medicine. 2021;28(2):34-4. DOI: 10.32751/2310-4910-2021-28-2-3. (in Ukrainian).
8. Lyschyshyn MZ, Kovalenko VV. Stan ta perspektyvy rozvytku viis'kovoi stomatolohii v Ukraini [The state and prospects for the development of military dentistry in Ukraine]. Medychni perspektyvy. 2020;25(1):9-17. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.1.200392. (in Ukrainian).
9. Mazur IP, Vakhnenko OM. Monitorynh osnovnykh pokaznykiv stomatolohichnoi dopomohy v Ukraini za 2019 rik. [Monitoring of key indicators of dental care in Ukraine for 2019]. Oral and general health. 2020;1(1):10-5. DOI: 10.22141/ogh.1.1.2020.214841. (in Ukrainian).
10. Kal'nysh VV, Pashkovs'kyi SM, Mal'tsev OV, Pechyborsch VP, Yeschenko OI, Shepit'ko KV. Vzaiemozv'iazok stanu zdorov'ia i psykhofiziolohichnykh kharakterystyk viis'kovosluzhbovtsiv [The relationship between the state of health and psychophysiological characteristics of military personnel]. Svit biolohii ta medytsyny. 2019;3:72-7. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-3-69-72-77. (in Ukrainian).
11. Tretiak KhS. Stan rotovoi porozhnyny u viis'kovosluzhbovtsiv [Oral health of military personnel]. In: The 4 th International scientific and practical conference - Modern research in world science (July 10-12, 2022) SPC-Sci-conf.com.ua, Lviv, Ukraine. 2022. 130 p. (in Ukrainian).
12. Kaniura OA, Bidenko NV, Kolenko YuH, Filonenko VV, Khrol NS, Shpak DIu. Dosvid nadannia stomatolohichnoi dopomohy v umovakh viis'kovoho stanu [Experience in providing dental care under martial law]. Suchasna stomatolohiia. 2022;3-4:38-43. DOI: 10.33295/1992-576X-2022-3-4-38. (in Ukrainian).
13. Naumenko KIe, Bielikov OB. Analiz struktury stomatolohichnoi zakhvoriuvanosti u viis'kovosluzhbovtsiv Chernivets'koho harnizonu ta potreby v stomatolohichnii dopomozi [Analysis of the structure of dental morbidity among military personnel of the Chernivtsi garrison and the need for dental care]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2017;4(3):356-59. (in Ukrainian).
14. Huliuk AH, Shmidt PA. Osoblyvosti perebihu hostroi peryapikal'noi infektsii u viis'kovosluzhbovtsiv Zbroinykh syl Ukrainy [Features of the course of acute periapical infection in servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. Visnyk stomatolohii. 2018;29(3):47-52. (in Ukrainian).
15. Kolesnikova OV, Zaproval'na OIe, Yemel'ianova NIu, Radchenko AO, Hal'chyns'ka VIu. Vplyv stresovykh chynnykiv voiennoho chasu na metabolichnyi status tsyvil'noho naselennia [The impact of wartime stressors on the metabolic status of the civilian population]. Ukrains'kyi terapevtychnyi zhurnal. 2023;3:37-43. DOI: 10.30978/UTJ2023-3-37. (in Ukrainian).
16. Zabolotna II. Suchasni uiavlennia pro rol' bioplivky u vynyknenni patolohii tverdykh tkanyn zubiv [Modern ideas about the role of biofilm in the occurrence of pathology of hard dental tissues]. Innovatsii v stomatolohii. 2023;1:84-90. DOI: 10.35220/2523-420X/2023.1.14. (in Ukrainian).
17. Skrypnykov PM, Skrypnykova TP, Lupatsa NA, Rozkolupa NV, Ostrovs'ka HIu, Tytarenko VI, ta in. Stan zdorov'ia orhaniv porozhnyny rota u vnutrishn'o peremischenykh osib [Oral health status of internally displaced persons]. Ukrains'kyi stomatolohichnyi al'manakh. 2023;1:12-6. DOI: https://doi.org/10.31718/2409-0255.1.2023.02. (in Ukrainian).
18. Lavrin OIa. Otsinka urazhenosti zubiv karioznym protsesom sered viis'kovosluzhbovtsiv Zbroinykh syl Ukrainy [Assessment of dental caries among servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. Visnyk stomatolohii. 2023;124(3):37-41. DOI: 10.35220/2078-8916-2023-49-3.6. (in Ukrainian).
19. Naumenko KIe, Bielikov OB. Rozpovsiudzhenist' osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoriuvan' ta potreba viis'kovosluzhbovtsiv v ortopedychnomu likuvanni (ohliad literatury) [Prevalence of major dental diseases and the need for orthopedic treatment of military personnel (literature review)]. Bukovyns'kyi medychnyi visnyk. 2017;21(1):211-14. (in Ukrainian).
20. Zhaldak A, Ivan'ko O, Deputat Yu. Vyvchennia dosvidu zastosuvannia neinvazyvnykh metodiv dlia otsinky funktsional'noho stanu orhanizmu pry fizychnykh ta psykhoemotsiinykh navantazhenniakh (ohliad literatury) [Study of the experience of using non-invasive methods to assess the functional state of the body during physical and psycho-emotional stress (literature review)]. Ukrains'kyi

naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal. 2021;2:53-62. DOI: 10.32345/USMYJ.2(124).2021.53-63. (in Ukrainian).
21. Kononova OV. Vzaiemozv'iazok mizh rivnem psykholohichnoho stresu ta urazhenniam tkanyn parodontu [The relationship between the level of psychological stress and periodontal tissue damage]. Suchasna stomatolohiia. 2018;5:32-9. (in Ukrainian).
22. Chorna VV, Krupka NO, Lototska-Dudyk UB. Current requirements for the nutrient composition of food and the state of food supply for servicemen of the Armed Forces of Ukraine. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2023;27(2):313-18. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-23.
23. Lotots'ka-Dudyk UB, Krupka NO, Breidak OA, Chorna VV, Podolian VM, Ivashkevych YeM. Kharchuvannia viis'kovosluzhbovtsiv [Nutrition of military personnel]. Lviv-Vinnytsia; 2023. 76 p. (in Ukrainian).
24. Santonocito S, Giudice A, Polizzi A, Troiano G, Merlo EM, Sclafani R, et al. A Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis. Nutrients. 2022 Jun 11;14(12):2426. DOI: 10.3390/nu14122426.
25. Tovma L, Morozov I. Metodyka formuvannia ratsioniv kharchuvannia dlia viis'kovosluzhbovtsiv z indyvidual'nymy potrebamy [Methodology for forming food rations for military personnel with individual needs]. Zbirnyk naukovykh prats' Natsional'noi akademii Natsional'noi hvardii Ukrainy. 2022;2:84-93. DOI: 10.33405/2409-7470/2022/2/40/270555. (in Ukrainian).
26. Havrychenko DH. Suchasnyi stan sfery okhorony zdorov'ia Ukrainy [Current state of healthcare in Ukraine]. Naukovi perspektyvy. 2022;6:611-23. DOI: 10.52058/2708-7530-2022-6(24)-611-623. (in Ukrainian).

Відомості про авторів
Кільмухаметова Ю.Х. – канд.мед.наук, асистент кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
ORCID https://orcid.org/0000-0001-8970-1441
Басіста А.С. – канд.мед.наук, асистент кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID https://orcid.org/0000-0001-7517-6156.
Остафійчук М.О. – канд.мед.наук, доцент закладу вищої освіти кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID https://orcid.org/0000-0001-7820-3295.
Воляк М.Н. – канд.мед.наук, доцент кафедри дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID https://orcid.org/0009-0001-7747-0364.
Лабій Ю.А. – канд.мед.наук, доцент кафедри дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID https://orcid.org/0009-0007-7541-0417.
Кошкін О.Є. – канд.мед.наук, доцент кафедри дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID https://orcid.org/0000-0002-6527-8965.

Information about the authors
Kilmukhametova Yu.Kh. – PhD, Assistant, Department of Therapeutic Dentistry, Bukovinian State Medical University. ORCID https://orcid.org/0000-0001-8970-1441, email: kilmukhametova.iuliia@bsmu.edu.ua.
Basista A.S. – PhD, Assistant, Department of Therapeutic Dentistry, Bukovinian State Medical University. ORCID https://orcid.org/0000-0001-7517-6156.
Ostafiichuk M.O. – PhD, Assoc. Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Bukovinian State Medical University, ORCID https://orcid.org/0000-0001-7820-3295.
Voliak M.N. – PhD, Assoc. Professor, Department of Paediatric Dentistry, Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID https://orcid.org/0009-0001-7747-0364.
Labii Yu.A. – PhD, Assoc. Professor, Department of Paediatric Dentistry, Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID https://orcid.org/0009-0007-7541-0417.
Koshkin O.E. – PhD, Assoc. Professor, Department of Paediatric Dentistry, Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID https://orcid.org/0000-0002-6527-8965.

Дата першого надходження рукопису до видання: 25.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 08.09.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Кільмухаметова Ю.Х., Басіста А.С., Остафійчук М.О., Воляк М.Н., Лабій Ю.А., Кошкін О.Є. 2025

УДК 37.013.74:616-07 Проблеми вищої медичної освіти

IMPLEMENTATION AND PROSPECTS OF TEAM-BASED TRAINING IN MEDICAL EDUCATION IN UKRAINE AND EUROPE

Biduchak A.S.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: *team-based learning, medical education, Ukraine, Europe, clinical reasoning, teamwork, interactive learning, educational innovation, interdisciplinary collaboration, professional training.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 113-117.

DOI: *10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.18*

E-mail:
biduchak.anzhela@bsmu.edu.ua

Abstract. *The article explores the implementation of the innovative educational approach known as Team-Based Learning (TBL) within the context of modern medical education in Ukraine and European countries. TBL, which emphasizes active student engagement through structured teamwork, has proven effective in developing clinical reasoning, communication skills, and professional responsibility. This study examines the methodological foundations of TBL, its core components – including pre-class preparation, individual and team readiness assessment, collaborative case-solving, and instructor-led feedback – and highlights its pedagogical value in training future healthcare professionals.*

A comparative analysis of TBL integration in European Union countries (including the United Kingdom, the Netherlands, Germany, and Sweden) versus Ukraine is presented. While European medical universities have adopted TBL as a systematic and often hybridized approach (in combination with PBL, CBL, and simulation-based learning), Ukrainian institutions primarily implement TBL on a pilot basis or within international educational initiatives. Key barriers to TBL adoption in Ukraine include insufficient instructor training, lack of regulatory frameworks, limited institutional support, and scarce access to digital and infrastructural resources.

The article emphasizes the significant potential of TBL as a driver of educational reform in Ukraine's medical education system. The authors argue that the method can bring the learning process closer to real clinical practice, increase student motivation, and promote teamwork readiness in interdisciplinary healthcare settings. Strategic recommendations are offered for integrating TBL into national curricula, drawing on the experience and best practices of European medical schools.

ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ТІМ-БЕЙС НАВЧАННЯ У МЕДИЧНІЙ ОСВІТІ УКРАЇНИ ТА КРАЇН ЕВРОПИ

Бідучак А.С.

Ключові слова: *team-based learning, медична освіта, Україна, Європа, клінічне мислення, командна робота, інтерактивне навчання, освітні технології, міждисциплінарність, професійна підготовка.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 113-117.

Анотація. *У статті розглядається впровадження інноваційного освітнього підходу – team-based learning (TBL) – у контексті сучасної медичної освіти України та країн Європи. Методика TBL, заснована на активному залученні студентів у навчальний процес через командну взаємодію, демонструє високу ефективність у розвитку клінічного мислення, комунікативних навичок та професійної відповідальності. У межах дослідження проаналізовано методологічні основи TBL, його основні етапи та педагогічні принципи, зокрема: попередню самостійну підготовку, індивідуальне та командне тестування, роботу над клінічними кейсами та зворотний зв'язок із викладачем.*

Здійснено порівняльний аналіз рівня інтеграції TBL у медичну освіту в країнах Європейського Союзу (зокрема, у Великій Британії, Нідерландах, Німеччині, Швеції) та в Україні. Показано, що в європейських університетах TBL використовується системно, часто в поєднанні з іншими активними методиками (PBL, CBL, симуляційне навчання), тоді як в Україні цей підхід здебільшого реалізується у форматі пілотних ініціатив. Визначено основні бар'єри для широкого впровадження TBL в Україні: відсутність методичної підтримки викладачів, нормативно-правових механізмів, ресурсного забезпечення та практичного досвіду.

Автор акцентує увагу на потенціалі TBL як дієвого інструмента

модернізації української медичної освіти, що здатен сприяти наближенню освітнього процесу до клінічної практики, підвищенню мотивації студентів та формуванню готовності до роботи в міждисциплінарних командах. Запропоновано шляхи інтеграції TBL у національну систему підготовки медичних кадрів на основі адаптації європейського досвіду.

Introduction. Medical education in the 21st century is undergoing rapid transformations due to global changes in the field of healthcare, increasing demands on the clinical competence of doctors and the need for interdisciplinary cooperation. Traditional approaches based on passive perception of knowledge – in particular, lectures and seminars – are increasingly giving way to active, student-centered forms of learning. These new methods are designed to form not only knowledge, but also practical skills, clinical thinking, ethical awareness and team interaction – all of which are critically important in the training of a modern specialist in the field of medicine. One of the most promising approaches that meets these requirements is TBL (Team-Based Learning) – training focused on working in small teams. This method was first proposed in the 1970s by Professor Larry Michaelsen in the USA for teaching in large academic groups. It has been actively introduced into medical education since the early 2000s, in particular at leading universities in North America, Europe and Asia. Today, TBL is used in the training of students of medical, pharmaceutical and nursing faculties, as well as in postgraduate studies.

A feature of TBL is that it combines independent study of educational material, individual and group assessment of what has been learned, as well as joint solving of realistic clinical situations. Such a structure creates conditions for the development of analytical thinking, responsibility for decision-making and the ability to defend a position with arguments – key elements of the competence of a future doctor. In addition, teamwork simulates real conditions of medical practice, where interaction between different specialists is critically important for patient safety.

The results of many studies confirm that TBL is effective not only in improving students' academic performance, but also in developing «soft skills» – communication, leadership, and collaboration. Compared to other active methods, in particular problem-based learning (PBL), TBL is more structured, which makes it suitable for widespread use within academic programs, including large groups.

Despite the positive reviews and the availability of an evidence base, the method requires further study, especially in the context of its long-term impact on students' professional development. More and more institutions of higher medical education are implementing TBL in their educational process, but questions arise regarding methodological support, adaptation to national standards, and training of teachers to act as facilitators rather than traditional lecturers.

In this regard, this article is devoted to analyzing the effectiveness of TBL in medical education. It is based on a review of current scientific publications, meta-analyses, and results of the implementation of the methodology in different countries. Particular attention is paid to comparing TBL with other approaches, analyzing its advantages and challenges, and formulating practical recommendations for teachers and educational managers.

History. The Team-Based Learning methodology was developed in the 1970s by Professor Larry Michaelsen, an American educator who worked in the field of business education at the University of Minnesota. The main motivation for creating TBL was the desire to effectively teach large groups of students with a high level of involvement and responsibility, which was difficult to implement in the traditional lecture format.

The first steps in developing TBL were aimed at creating a structure that would encourage students not only to work on the educational material individually, but also to work closely in small teams to solve practical problems. During experimental classes, Michaelsen and his team noted a significant increase in the quality of material acquisition, as well as the development of students' communication and leadership skills.

In the 1980s and 1990s, the methodology gradually developed, acquiring specific forms and standardized elements: preparation for classes, individual and team tests, case-based learning. Since the early 2000s, TBL has been actively implemented in medical education, where teamwork and critical thinking are fundamental competencies.

TBL has been especially widespread in the United States of America, Canada, Great Britain and Western European countries, where its effectiveness has been confirmed by numerous studies. Over the past decade, interest in the implementation of TBL has been growing in Eastern European countries, in particular in Ukraine, which is associated with medical education reforms and integration into the European educational space.

Today, Team-Based Learning is one of the leading active learning methods that meets the modern requirements for the development of competencies of future medical professionals. Its implementation contributes not only to improving academic results, but also to the formation of important «soft skills» such as communication, team interaction, and critical thinking.

The purpose of the study is to analyze the effectiveness of the implementation of team-based learning in the higher medical education systems of Europe and Ukraine, in order to identify its impact on the quality of training of medical specialists, as well as to assess the possibilities of adapting the methodology to the domestic educational environment.

Materials and methods of the study. The study used a comprehensive approach that combines a systematic analysis of scientific publications, a review of practices for

implementing TBL in higher medical education institutions in the countries of the European Union and Ukraine, as well as an analytical comparison of the results taking into account the context of each educational system. The following methods were used in the study: content analysis – for a qualitative analysis of descriptions of TBL classes, implementation models, pedagogical results; comparative analysis – comparison of data between the countries of the European Union and Ukraine on the effectiveness of the use of TBL in medical education; descriptive statistics – analysis of average results of students' academic performance, level of satisfaction with learning, assessment of teamwork (based on data from primary studies presented in articles); expert evaluation method – analysis of responses from teachers and students, presented in the form of questionnaires or interviews.

Results. Team-Based Learning is a structured, interactive approach to learning that is based on students working in small, permanent teams to actively learn, develop critical thinking, decision-making, and collaboration skills.

The methodology includes several key stages:

1. Pre-study – students work through the learning material independently (articles, lectures, videos).

2. Individual Readiness Assessment (iRAT) – a short test to check understanding of the basic material.

3. Team Readiness Assessment (tRAT) – discussion of the same issues in a small group, which stimulates collective thinking and reasoning.

4. Application of knowledge in a practical context – students solve clinical scenarios, cases, or problem situations.

5. Feedback and discussion – the teacher summarizes, focusing on correct clinical thinking.

The main principles of TBL:

- permanent teams: students work in the same groups throughout the course (usually 5-7 people);

preparation for the lesson: before the lesson, students study the materials independently (videos, texts, instructions);

- readiness assessment: the lesson begins with a short test (iRAT), then the same test is performed collectively (tRAT);

- case-based learning: groups analyze clinical or practical tasks, make a decision, justify it;

- competition and cooperation: teams can compare answers, argue their positions, compete for the best result;

- active feedback: the teacher moderates the discussion, explains difficult points and stimulates critical thinking.

Difference from other methods:

Compared to PBL (Problem-Based Learning), TBL is more structured and more easily scalable to large groups.

TBL differs from traditional lectures in its high level of interaction and student activity in the lesson.

TBL combines individual responsibility and group effectiveness, creating a balance between personal contribution and collective work.

Advantages of TBL in medical education:

- active learning: students do not just passively listen to lectures, but work with real clinical tasks;

- development of teamwork and communication: critically important skills for doctors;

- deeper assimilation of knowledge: learning through application in conditions as close as possible to clinical practice.

- formation of clinical thinking: students learn to make decisions, assess risks and work in a team.

In leading European medical universities, TBL is often integrated into courses in internal medicine, pediatrics, surgery and pharmacology. Studies show that student satisfaction and learning efficiency increase by 20–30% compared to traditional teaching methods.

Comparative analysis of TBL implementation in Ukraine and European countries. In European countries, the implementation of team-based learning (TBL) is taking place as part of a general transition to a student-centered education model. Universities in the UK, the Netherlands, Sweden, Germany, and other EU countries are actively applying this approach in bachelor's and master's medical programs. In particular, TBL is used within the framework of integrated courses, interdisciplinary blocks, simulation training, and assessment of clinical training.

EU countries are characterized by: systematic support for teachers (training, certification courses on TBL methodology); development of standardized cases and scenarios, integration of TBL into formal educational standards, support for digital platforms for organizing teamwork.

In contrast, in Ukraine, the application of TBL is currently limited mainly to the initiatives of individual teachers, departments, or within international projects. Examples of implementation can be found in the following institutions: O.O. Bogomolets National Medical University; Lviv National Medical University. Danylo Halytskyi; Uzhhorod National University (pilot TBL sessions within the framework of Erasmus+ projects) and Bukovina State Medical University.

The main challenges for implementation in Ukraine are:

- insufficient methodological training of teachers;

- lack of regulatory support within the framework of state educational standards;

- overload of programs with theoretical disciplines;

- limited material and technical base (lack of flexible learning spaces, digital platforms for teamwork).

Despite this, positive dynamics are observed due to the active participation of Ukrainian higher education institutions in international grant initiatives, as well as the growing interest among students in practice-oriented and interactive learning.

Prospects for the development of TBL in medical education in Ukraine. In the context of the transformation of higher education and increasing requirements for the quality of training of future medical specialists, the implementation of team-based learning in Ukraine is not only an expedient but also a necessary step. This approach has the potential to become an effective tool for improving practical competence, developing clinical thinking and forming team interaction – skills that are critically important in modern medicine.

Expected directions for the development of TBL in Ukrainian medical education:

1. Institutionalization of the method: inclusion of TBL in official educational programs, standards and curricula.

2. Development of teaching potential: systematic training of teachers in the principles of TBL, exchange of experience, participation in international educational projects.

3. Digitalization and technical support: creation of online platforms for TBL sessions, use of gamified solutions, electronic resources and mobile applications.

4. Scientific justification of effectiveness: research into the impact of TBL on learning outcomes, student motivation and the quality of clinical training.

5. International integration: deepening cooperation with European universities, participation in joint research and increasing the mobility of students and teachers.

Given the positive European experience, TBL can become a catalyst for changes in approaches to teaching medicine in Ukraine. By providing appropriate support at the level of policies, infrastructure and pedagogical culture, it is possible to create a sustainable model of high-quality and practice-oriented medical education.

Conclusions. Team-Based Learning is not just an innovative pedagogical approach, but a strategy that transforms the traditional model of medical education into a more flexible, dynamic and practical skills-oriented one. The successful experience of European countries demonstrates that TBL contributes to the formation of clinically thinking, communicative and team-oriented medical specialists who are ready to work in the conditions of the modern healthcare system.

It is especially relevant for Ukraine. Given the need to modernize higher medical education, the implementation of TBL can become a catalyst for deeper structural changes: from the transition from passive knowledge acquisition to active learning; from an individualistic model to cooperation and team solving of clinical tasks; from theoretical training to a practically oriented, interdisciplinary approach.

The significant advantages of TBL are the development of critical thinking, communication skills, professional ethics, responsibility for joint decisions – all those qualities that form the basis of the professional competence of a modern doctor. It is especially important that TBL allows to reduce the gap between academic knowledge and the realities of clinical practice.

However, for the full implementation of TBL in Ukrainian medical universities, a holistic strategy is needed, which will include updating educational standards, training of teachers, development of digital infrastructure and creation of educational and methodological materials. It is no less important to form a new educational culture among students and teachers, which involves active participation, mutual respect, team dynamics, and constant professional growth.

Therefore, TBL is not only an educational technology, but an important element of the future of medical education in Ukraine. Its implementation can be a key step towards creating a system that not only meets European standards, but also trains a new generation of doctors – mobile, empathetic, professionally mature and ready for the challenges of the 21st century.

Список літератури

1. Arjanto P, Raya Aditama MH. Integrating problem-based and team-based learning: A hybrid approach for advancing medical education pedagogy. J Taibah Univ Med Sci. 2025;20(1):107-8. DOI: 10.1016/j.jtumed.2025.02.002

2. Balaji A, Shoraf P, Sanjana L, Mahendran C, Thirumagal R, Sakthipriyan S. Implementation of team based learning for MBBS students – An innovative teaching learning method in medical education. Journal of Education Technology in Health Sciences. 2024;11(1):28-33. DOI: 10.18231/j.jeths.2024.006

3. Joshi T, Budhathoki P, Adhikari A, Poudel A, Raut S, Shrestha DB. Team-Based Learning Among Health Care Professionals: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(1):e21252. DOI: 10.7759/cureus.21252

4. Міністерство охорони здоров'я України. Стратегія розвитку медичної освіти в Україні. Київ: МОЗ України; 2020. 40 с.

5. Monnet J. Medical education in the European Union: challenges for Ukraine [Internet]. National Erasmus+ Office in Ukraine; 2021[cited 2025 Aug 05]. Available from: https://erasmusplus.org.ua/en/projects/medical-education-in-the-european-union-challenges-for-ukraine/

6. Ishizuka K, Shikino K, Takada N, Sakai Y, Ototake Y, Kobayashi T, et al. Enhancing clinical reasoning skills in medical students through team-based learning: a mixed-methods study. BMC Med Educ. 2025;25(1):221. DOI: 10.1186/s12909-025-06784-w

7. Budko H, Ivakhniuk T, Ivakhniuk Y, Plakhtiienko I, Tsekhmister Y. Digital education hubs in medical higher education: Ukraine and the EU perspectives. Amazonia Investiga. 2023;12(63):233-42. DOI: 10.34069/AI/2023.63.03.22

8. Соколова І. Медична освіта України: світові тенденції, європейські орієнтири і національні пріоритети. Неперервна професійна освіта: теорія і практика. 2019;2(2):7-15. DOI: 10.28925/1609-8595.2019.2.715

9. Рожнова ТЄ, Вадзюк СН, Наконечна СС, Ратинська ОМ. Інтерактивні методи навчання – шлях до підвищення ефективності освітнього процесу у медичних закладах вищої освіти. Медична освіта. 2022;3:51-9. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2022.3.13408

10. Башкірова ЛМ, Ловас ПС, Якименко ВВ. Європейські стратегії розвитку медичної освіти: досвід для України. Академічні візії. 2023;20:1-10. DOI: 10.5281/zenodo.8068250

11. Гриценко О, Копчак О. Аналіз переваг та недоліків застосування інтерактивних методів навчання у підготовці майбутніх лікарів. Український педагогічний журнал. 2023;1:128-32. DOI: 10.32405/2411-1317-2023-1-128-132

12. Бондар Т, Каліна К, Шейко А. Формування навичок командотворення засобами інтерактивних освітніх технологій у здобувачів вищої медичної освіти як духовно-інтелектуальна складова освітнього процесу. Актуальні питання гуманітарних наук. 2023;1(69):256-63. DOI: 10.24919/2308-4863/69-1-37

References

1. Arjanto P, Raya Aditama MH. Integrating problem-based and team-based learning: A hybrid approach for advancing medical

education pedagogy. J Taibah Univ Med Sci. 2025;20(1):107-8. DOI: 10.1016/j.jtumed.2025.02.002
2. Balaji A, Shoraf P, Sanjana L, Mahendran C, Thirumagal R, Sakthipriyan S. Implementation of team based learning for MBBS students – An innovative teaching learning method in medical education. Journal of Education Technology in Health Sciences. 2024;11(1):28-33. DOI: 10.18231/j.jeths.2024.006
3. Joshi T, Budhathoki P, Adhikari A, Poudel A, Raut S, Shrestha DB. Team-Based Learning Among Health Care Professionals: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(1):e21252. DOI: 10.7759/cureus.21252
4. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Stratehiia rozvytku medychnoi osvity v Ukraini [Ministry of Health of Ukraine. Strategy for the Development of Medical Education in Ukraine]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2020. 40 p. 20. (in Ukrainian).
5. Monnet J. Medical education in the European Union: challenges for Ukraine [Internet]. National Erasmus+ Office in Ukraine; 2021[cited 2025 Aug 05]. Available from: https://erasmusplus.org.ua/en/projects/medical-education-in-the-european-union-challenges-for-ukraine/
6. Ishizuka K, Shikino K, Takada N, Sakai Y, Ototake Y, Kobayashi T, et al. Enhancing clinical reasoning skills in medical students through team-based learning: a mixed-methods study. BMC Med Educ. 2025;25(1):221. DOI: 10.1186/s12909-025-06784-w
7. Budko H, Ivakhniuk T, Ivakhniuk Y, Plakhtiienko I, Tsekhmister Y. Digital education hubs in medical higher education: Ukraine and the EU perspectives. Amazonia Investiga. 2023;12(63):233-42. DOI: 10.34069/AI/2023.63.03.22
8. Sokolova I. Medychna osvita Ukrainy: svitovi tendentsii, yevropeis'ki oriientyry i natsional'ni priorytety [Medical education in Ukraine: global trends, European guidelines and national priorities]. Neperervna profesiina osvita: teoriia i praktyka. 2019;2(2):7-15. DOI: 10.28925/1609-8595.2019.2.715 (in Ukrainian).
9. Rozhnova TIe, Vadziuk SN, Nakonechna SS, Ratyns'ka OM. Interaktyvni metody navchannia – shliakh do pidvyschennia efektyvnosti osvitn'oho protsesu u medychnykh zakladakh vyschoi osvity [Interactive teaching methods are a way to increase the efficiency of the educational process in medical institutions of higher education]. Medychna osvita. 2022;3:51-9. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2022.3.13408 (in Ukrainian).
10. Bashkirova LM, Lovas PS, Yakymenko VV. Yevropeis'ki stratehii rozvytku medychnoi osvity: dosvid dlia Ukrainy [European strategies for the development of medical education: experience for Ukraine]. Akademichni vizii. 2023;20:1-10. DOI: 10.5281/zenodo.8068250 (in Ukrainian).
11. Hrytsenko O, Kopchak O. Analiz perevah ta nedolikiv zastosuvannia interaktyvnykh metodiv navchannia u pidhotovtsi maibutnikh likariv [Analysis of the advantages and disadvantages of using interactive teaching methods in the training of future doctors]. Ukrains'kyi pedahohichnyi zhurnal. 2023;1:128-32. DOI: 10.32405/2411-1317-2023-1-128-132 (in Ukrainian).
12. Bondar T, Kalina K, Sheiko A. Formuvannia navychok komandotvorennia zasobamy interaktyvnykh osvitnikh tekhnolohii u zdobuvachiv vyschoi medychnoi osvity yak dukhovno-intelektual'na skladova osvitn'oho protsesu [Formation of team-building skills through interactive educational technologies among students of higher medical education as a spiritual and intellectual component of the educational process]. Aktual'ni pytannia humanitarnykh nauk. 2023;1(69):256-63. DOI: 10.24919/2308-4863/69-1-37 (in Ukrainian).

Відомості про авторів
Бідучак А.С. – д-р мед. наук, доцент кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я, Буковинський державний медичний університет,м. Чернівці, Україна. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3475-1497.

Information about the author
Biduchak A.S. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Social Medicine and Public Health, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Дата першого надходження рукопису до видання: 22.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 05.08.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Бідучак А.С., 2025

Проблеми вищої медичної освіти УДК 378.014.25-027.15(477)

ВИКЛИКИ ТА ПЕРЕДОВИЙ ДОСВІД У СФЕРІ ІНТЕРНАЦІОНАЛІЗАЦІЇ ВИЩОЇ ОСВІТИ В УКРАЇНІ

Пудяк Х.І.

Буковинський державний медичний університет м. Чернівці, Україна

***Ключові слова**: інтернаціоналізація вищої освіти, медична освіта в Україні, академічна мобільність, симуляційні технології, віртуальні пацієнти, війна і освіта.*

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 3 (115). С. 118-123.

***DOI:** 10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.19*

***E-mail:** pudiak.khrystyna@gmail.com*

CC BY

***Резюме.** Інтернаціоналізація вищої освіти – це процес інтеграції міжнародного виміру в освітню та наукову діяльність університетів. Для України це означає активну участь у глобальному академічному просторі, підвищення якості освіти та досліджень, а також конкурентоспроможності закладів вищої освіти. За останнє десятиліття українські університети суттєво наростили міжнародну присутність: до повномасштабного вторгнення помітно зросла кількість іноземних студентів, які вступали до українських вищих навчальних закладів. Важливо, що іноземні студенти не лише збагачували академічне середовище, але й робили помітний внесок в економіку. Однак війна створила значні проблеми для процесу інтернаціоналізації. Проблеми з візами, проблеми з безпекою та нестабільність освітньої інфраструктури призвели до зменшення кількості іноземних студентів. Цей спад може мати довгострокові наслідки для різноманітності студентського контингенту та фінансової стійкості закладів. Хоч війна й завдала потужного удару по міжнародній привабливості української освіти, проте вона ж і підкреслила важливість глобальної інтеграції – міжнародна спільнота простягнула руку допомоги, а українські заклади освіти ще більше усвідомили цінність стійких міжнародних партнерств. Тож у статті розглянуто основні виклики на шляху інтернаціоналізації та можливості, зокрема у сфері медичної освіти, а також вплив війни на ці процеси.*

CHALLENGES AND BEST PRACTICES IN THE INTERNATIONALIZATION OF HIGHER EDUCATION IN UKRAINE

Pudiak Kh.I.

***Key words:** internationalization of higher education, medical education in Ukraine, academic mobility, simulation technologies, virtual patients, war and education.*

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 118-123.

***Abstract.** The internationalization of higher education is the process of integrating the international dimension into the educational and research activities of universities. For Ukraine, this means active participation in the global academic space, improvement of the quality of education and research, as well as strengthening the competitiveness of higher education institutions. Over the past decade, Ukrainian universities have significantly increased their international presence: prior to the full-scale invasion, the number of international students enrolling in Ukrainian higher education institutions had grown considerably. Importantly, international students not only enriched the academic environment but also made a notable contribution to the economy. However, the war has created major challenges for the internationalization process. Issues with visas, safety concerns, and instability of the educational infrastructure have led to a decline in the number of international students. This decline may have long-term consequences for the diversity of the student body and the financial sustainability of institutions. While the war has dealt a powerful blow to the international attractiveness of Ukrainian education, it has also highlighted the importance of global integration: the international community has extended a helping hand, and Ukrainian educational institutions have become even more aware of the value of resilient international partnerships. Therefore, this article examines the main challenges on the path to internationalization and the opportunities that arise, particularly in the field of medical education, as well as the impact of the war on these processes.*

Вступ. Сучасний світ вирізняється високою динамікою, складністю та постійним зростанням взаємозалежності всіх процесів, що в ньому відбуваються. У таких умовах особливого значення набуває розвиток партнерських відносин і координація дій на регіональному, національному й міжнародному рівнях, що є запорукою стабільності та якості системи вищої освіти у глобальному вимірі. Відповіддю на цю потребу стала інтернаціоналізація вищої освіти, яка розпочалася як інтеграційний процес і нині продовжує активно розвиватися [1, 2]. Інтернаціоналізація вищої освіти стала ключовою тенденцією, яка змінила форму академічних установ у всьому світі. Ця тенденція особливо виражена в Україні, де інтенсифікація європейського вектору розвитку України та синхронізація вимірів української освіти з європейськими характеристиками значно вплинули на сектор вищої освіти [2, 3]. Безперечно, широкомасштабне вторгнення Росії, розпочате 24 лютого 2022 р., спричинило комплекс серйозних проблем в українській освіті. Передовсім це стосується вимушеного переміщення значної кількості населення України та руйнування й пошкодження закладів освіти внаслідок воєнних дій. Поза сумнівом, війна призведе до істотних змін у системі вищої освіти України. Скорочення державних видатків на вищу освіту та бюджетних місць у закладах вищої освіти, зниження доходів населення, значне посилення «освітньої міграції» можуть спричинити суттєве зниження попиту на вітчизняну вищу освіту з відповідними наслідками для викладачів, адміністрацій та мережі закладів вищої освіти [4, 5]. Загалом, інтернаціоналізація вищої освіти в умовах воєнного стану і майбутньої повоєнної відбудови в Україні вимагає гнучкості, толерантності та тісної співпраці між внутрішніми та міжнародними партнерами для забезпечення стабільності, безпеки та якості освіти в цих надзвичайних умовах. Поруч із цим варто наголосити і на тому, що інтернаціоналізація вищої освіти в Україні в умовах воєнного стану має величезний потенціал для сприяння розвитку та зміцнення країни. Попри виклики, цей процес відкриває перспективи, які можуть мати довгостроковий позитивний вплив [4, 6]. Водночас війна стрімко прискорила перебіг природних тенденцій розвитку системи вищої освіти щодо оптимізації та корекції її структури, обсягів і змісту [5, 7].

Серед різних дисциплін медична освіта виділяється як сфера, яка зазнає глибоких трансформацій, що відображає як виклики, так і можливості, які відкриває інтернаціоналізація. Тож ця робота має на меті дослідити складності та досягнення в інтернаціоналізації вищої освіти в Україні, з особливим акцентом на медичній освіті.

Огляд інтернаціоналізації вищої освіти в Україні

Інтернаціоналізація вищої освіти в Україні набула значного імпульсу за останнє десятиліття завдяки низці освітніх реформ і стратегічному повороту до європейської інтеграції. Цей зсув очевидний в ухваленні урядом Болонського процесу, загальноєвропейських зусиль зі стандартизації вищої освіти, що сприяло більшій мобільності для студентів і науковців по всій Європі [2, 3]. Відданість України цьому процесу стала каталізатором модернізації її системи вищої освіти з метою підвищення її якості, доступності та глобальної конкурентоспроможності. Останніми роками українські університети дедалі активніше брали участь у міжнародній академічній співпраці, програмах обміну та дослідницьких проєктах. За даними Міністерства освіти і науки України, у 2019 році в Україні навчалося понад 80 тисяч іноземних студентів, а напередодні повномасштабної війни їх кількість сягала приблизно 100 тисяч (переважно це були студенти із сусідніх країн Європи, Азії та Африки) [8, 9]. Ця диверсифікація студентського контингенту була прямим результатом політики інтернаціоналізації, спрямованої на те, щоб зробити Україну більш привабливим освітнім напрямком. Більше того, уряд та окремі інституції запровадили різні політики для підтримки порядку денного інтернаціоналізації. Серед них – розробка програм подвійного диплому з іноземними університетами, пропонування курсів, що викладаються англійською мовою, і надання стипендій для іноземних студентів. Такі ініціативи не лише залучали іноземних студентів до України, але й збільшили шанси українських студентів на успішну кар’єру в міжнародному співтоваристві, знайомлячи їх із міжнародними стандартами та практикою [1-3].

Участь України в програмах академічних обмінів та програмах Європейського союзу (ЄС), на кшталт Erasmus+, також дає значний поштовх інтернаціоналізації. Упродовж 2021–2024 років українські університети здійснили понад 8 тисяч міжнародних академічних мобільностей для студентів і працівників, причому в проєктах Erasmus+ були задіяні 205 українських закладів. Такий обмін досвідом і культур сприяє підвищенню кваліфікації викладачів, інтернаціоналізації навчальних програм та встановленню довготривалих партнерств. Університети все активніше долучаються до спільних досліджень і проєктів за підтримки ЄС, що допомагає інтегруватися в європейський науковий простір [10, 11].

Роль мови в цій інтернаціоналізації неможливо переоцінити. Збільшення кількості програм з викладанням англійською мовою було стратегічним кроком для залучення більшої кількості іноземних студентів і викладачів. Також вони сприяли подоланню мовного бар’єру, який колись обмежував участь України у світовій академічній спільноті, адже мовний бар’єр також впливав на публікаційну активність і включення українських науковців у міжнародні дослідницькі мережі. Крім того, було внесено корективи до навчальних програм, щоб вони відповідали міжнародним стандартам, забезпечуючи визнання дипломів, отриманих в українських закладах, у всьому світі [1-3].

Проте, незважаючи на ці досягнення, залишаються проблеми в повній реалізації потенціалу інтернаціоналізації української вищої освіти. Такі питання, як акредитація іноземних ступенів, інтеграція іноземних студентів у місцеве співтовариство та забезпечення якості програм, що викладаються англійською мовою, є сферами, які потребують постійної уваги та вдосконалення.

Війна посилила й розширила виклики, які вже постали перед освітою через епідемію COVID-19. Для української освітньої системи це випробовування стало ще й своєрідним стимулом, який відкрив вікно нових можливостей, ставши каталізатором давно назрілих модернізаційних змін в освіті. Передусім ідеться про розвиток цифрової та дистанційної освіти, зокрема онлайнової [4, 5, 7].

Важливо ще сказати про «відтік мізків» та конкуренцію за таланти. Багато найкращих українських школярів і випускників обирають навчання або наукову кар'єру за кордоном, що зменшує контингент талановитої молоді в країні. Ця еміграція ускладнює інтернаціоналізацію "вдома", адже університети втрачають потенційних лідерів та перспективних дослідників. Крім того, Україна конкурує з іншими країнами за міжнародних студентів – сусідні європейські держави активно пропонують стипендії та спрощені умови вступу, тож українським закладам доводиться змагатися за кожного іноземного студента [12].

Підсумовуючи бачимо, що хоча було досягнуто значного прогресу, зокрема в наближенні до європейських стандартів і підвищенні міжнародної привабливості української вищої освіти, необхідні постійні зусилля для вирішення викликів і забезпечення того, щоб Україна могла ефективно конкурувати на світовій освітній арені.

Проблеми інтернаціоналізації медичної освіти в Україні

Шлях до інтернаціоналізації медичної освіти в Україні, хоча й відзначається значним прогресом, стикається з тими ж викликами що й загалом вища освіта, кожен з яких потребує стратегічних рішень для повної реалізації потенціалу сектору медичної освіти України на міжнародній арені [2, 13].

Першочерговою проблемою є акредитація українських медичних ступенів за кордоном. Різні стандарти та вимоги в різних країнах можуть ускладнити визнання українських дипломів, впливаючи на здатність випускників працювати або продовжувати освіту за кордоном[2].

Крім того, логістичні проблеми, такі як візи та правила проживання для іноземних студентів і викладачів, створюють перешкоди для мобільності, відлякуючи потенційних іноземних учасників від участі в українських освітніх медичних програмах. Зазначимо, що умови воєнного конфлікту також обмежили мобільність студентів і викладачів, ускладнивши обмін знаннями і досвідом. Відновлення міжнародних зв'язків та сприяння активнішій участі університетів у міжнародних проєктах стають важливими завданнями. Налагодження партнерських відносин з університетами та організаціями охорони здоров'я в усьому світі сприяє академічним обмінам, спільним дослідницьким проєктам, значно збагачуючи освітній досвід і сприяючи глобальній перспективі серед студентів і викладачів [4, 10, 11, 13].

Також мовний бар'єр залишається значною проблемою. Хоча було докладено багато зусиль, щоб запропонувати навчання для іноземних студентів англійською мовою, рівень її володіння як українських викладачів, так й іноземних студентів бажає кращого. Усвідомлюючи важливість знання мови та культурної компетентності в міжнародній освіті, українські медичні школи запроваджують програми, спрямовані на подолання цих бар'єрів. Навчання англійській мові стало основною частиною навчальної програми не лише для студентів, а й для викладачів, щоб забезпечити ефективне спілкування в міжнародному академічному та клінічному середовищі. На додаток, програми культурного обміну та ініціативи, спрямовані на інтеграцію іноземних студентів у місцеве співтовариство, відіграють ключову роль у створенні інклюзивного та різноманітного освітнього середовища [2, 13]. Завдяки цьому передовому досвіду та рішенням українська медична освіта подолає складні ситуації інтернаціоналізації, закладаючи основу для майбутнього, де українські випускники медичних закладів будуть конкурентоспроможними в усьому світі.

Виклики часу вимагають нових підходів до підготовки висококваліфікованих медичних працівників. Підвищити якість вищої медичної освіти в Україні можливо лише завдяки приведення її до міжнародних вимог шляхом широкого вибору інноваційних моделей, методів і засобів навчання. Для підготовки компетентного, конкурентоспроможного медичного фахівця, готового до самостійної роботи, необхідне поєднання традиційних та новітніх методів викладання – метод навчаючих ігор (імітації), симуляційний тренінг, методики стандартизованого та віртуального пацієнтів тощо [14-16].

Наприклад, платформа CASUS (віртуальні пацієнти) все частіше використовується в медичних школах по всій Україні (створення цих віртуальних пацієнтів профінансовано грантовою програмою ERASMUS+ Європейського Союзу та програмою досліджень та інновацій «Горизонт 2020» Європейського Союзу) [15, 16]. Віртуальні пацієнти – це інтерактивна цифрова симуляція реальних клінічних сценаріїв; текст кейсу структурований у вигляді типової консультації, доповнений мультимедійним матеріалом та інтерактивними елементами, які допомагають структурувати процес клінічного мислення. Ця технологія забезпечує зв'язок між теоретичним знанням та клінікою та створює безпечне середовище, в якому дозволені помилки. Вона доповнює навчання біля ліжка хворого та симуляційне навчання, а також розроблена для різних форм навчання, індивідуальної / групової роботи (навички командної роботи). Так, впровадження цієї

інноваційної освітньої технології в Буковинському медичному університеті сприяло значному покращенню компетенцій студентів.

Крім того, використання стандартизованих пацієнтів – підготовлених волонтерів, здатних поводити себе як реальний пацієнт для демонстрування певних скарг, симптомів хвороби в постійній, однаковій манері – відіграло важливу роль у розвитку клінічних і комунікативних навичок студентів, пропонуючи практичний підхід до навчання, який поєднує теоретичні знання з практичним застосуванням [14].

Використання тренажерів, роботів-пацієнтів, як і залучення навчених волонтерів, дозволило відтворити реальну контрольовану ситуацію щодо відпрацювання навичок надання невідкладної медичної допомоги, надає можливість для багаторазового відпрацювання певних дій, забезпечує контроль якості надання медичної допомоги за результатами виконання тренінгу, дозволяє змоделювати різні клінічні ситуації, у тому числі й рідкісні клінічні сценарії; забезпечує індивідуальний підхід при підготовці студентів [14].

Застосування таких методів навчання майбутніх лікарів сприятиме розвитку клінічного мислення – здатності трансформувати отримані знання в уміння застосовувати їх у практичній діяльності.

Тож незважаючи на виклики, є багатообіцяючі шляхи для вдосконалення. Наприклад, посилення співпраці з міжнародними установами може створити платформу для обміну передовим досвідом і ресурсами, тим самим сприяючи прийняттю ефективних методологій і технологій навчання [4, 10, 11, 13]. Крім того, реформи процесів акредитації та візового режиму, узгоджені з міжнародними стандартами, можуть пом’якшити матеріально-технічні та регуляторні бар’єри, зробивши Україну більш привабливою для медичної освіти [2]. Для подолання цих викликів дуже важливо, щоб зацікавлені сторони в українській медичній освіті — політики, освітяни та міжнародні партнери — працювали разом. Подолання перешкод на шляху інтернаціоналізації не тільки приносить користь українському сектору медичної освіти, але й робить внесок у світову медичну спільноту, готуючи всебічно компетентних фахівців на міжнародному рівні.

Вплив війни на вищу медичну освіту в Україні

Російське повномасштабне вторгнення у 2022 році створило безпрецедентні перешкоди для інтернаціоналізації вищої освіти. Передусім це призвело до різкого відтоку іноземних студентів з України. Якщо до війни їх було близько 100 тисяч, то станом на 2023–2024 рр. залишилося лише приблизно 10 тисяч – переважна більшість була змушена виїхати [9]. Багато іноземців евакуювалися буквально з-під бомб у перші місяці вторгнення, і лише незначна частина вирішила продовжити навчання в Україні дистанційно або повернутися пізніше. Фактично Україна втратила одну зі своїх важливих освітніх аудиторій, а університети – суттєве джерело доходів і культурного розмаїття на кампусах [4, 17]. За оцінками, понад 90% іноземних студентів, які виїхали, не планують відновлювати навчання в Україні через питання безпеки та невизначеність [4]. Окрім того, тисячі українських студентів і викладачів теж опинилися за кордоном, скориставшись програмами академічної підтримки в Європі, або перейшли на онлайн-формат навчання [4, 13].

Ще одним із безпосередніх наслідків стало порушення фізичного академічного середовища. Багатьом університетам, розташованим у зонах конфлікту, довелося призупинити роботу або переїхати, що вплинуло як на місцевих, так і на іноземних студентів [4, 5]. Цей збій прискорив впровадження цифрових технологій для дистанційного навчання, зрушення, яке, незважаючи на складність, відкрило нові шляхи для міжнародної співпраці та освіти [4, 5, 10, 13]. Крім того, війна підкреслила важливість медичних працівників, перш за все ортопедів-травматологів, хірургів, лікарів з медицини невідкладних станів, психологів, що призвело до посилення акценту на цих сферах у навчальній програмі [13]. Це коригування не тільки узгоджується з безпосередніми потребами в охороні здоров'я в регіоні, але також може привабити іноземних студентів, зацікавлених у певній спеціалізації, критичній для зон конфлікту чи надзвичайних ситуацій. Стійкість українських вищих медичних навчальних закладів до цих викликів також сприяла партнерству з університетами та закладами охорони здоров’я по всьому світу. Ця співпраця сприяла обміну знаннями, ресурсами та підтримкою, підвищуючи міжнародний авторитет української медичної школи [4, 10, 11, 13].

Підсумовуючи, хоча війна в Україні створила значні перешкоди для інтернаціоналізації вищої медичної освіти, вона також стала каталізатором адаптації та інновацій. Зміни, що відбулися, в поєднанні з посиленням міжнародної співпраці можуть змінити майбутнє медичної вищої школи в Україні, зробивши її більш доступною, актуальною та глобально взаємопов’язаною, ніж будь-коли раніше.

Висновок

Інтернаціоналізація вищої освіти в Україні пройшла шлях від поступового нарощування до екстремального випробування війною. Основні структурні елементи – залучення іноземних студентів, академічна мобільність, міжнародна співпраця в науці, впровадження глобальних стандартів – залишаються ключовими орієнтирами розвитку. Для подолання викликів українським університетам необхідно підсилити мовну підготовку та фінансову спроможність, спростити регуляції і підвищити гнучкість освітніх програм. Водночас слід використовувати наявні можливості: розширювати участь у міжнародних проєктах, впроваджувати передові практики управління та викладання, інтегруватися в європейський освітній простір у межах реформ, пов’язаних з набуттям Україною статусу кандидата в ЄС. Особливо пріоритетною є сфера медичної освіти, яка вже зарекомендувала себе на

світовому рівні – її відновлення та подальша інтернаціоналізація матиме значний ефект і для іміджу країни, і для економіки. Попри втрати від війни, українська вища освіта зберігає потенціал стати регіональним освітнім хабом. Реалізація передового досвіду та підтримка міжнародної спільноти дозволять Україні відновити й перевершити колишні досягнення, зробивши інтернаціоналізацію невід'ємною складовою якісної освіти і науки в країні.

Список літератури

1. Анісімова ОЮ. Інтернаціоналізація вищої освіти: моделі та механізми. Освітня аналітика України. 2019;3:97-110. Доступно на: https://science.iea.gov.ua/wp-content/uploads/2019/12/8_Anisimova_37-2019_97_110.pdf
2. Горбунова Л, Дебич М, Зінченко В, Сікорська І, Степаненко І, Шипко О. Інтернаціоналізація вищої освіти в Україні: методичні рекомендації. Київ: Інститут вищої освіти НАПН України; 2016. 158 с. Доступно на: https://ihed.org.ua/wp-content/uploads/2018/09/MR_Internats-VO-Ukrayini_2016_158p_IBO_avtors-kolektiv.pdf
3. Development Strategy of the state enterprise "Ukrainian State Center for International Education". Kyiv; 2020. 48 p. Доступно на: https://studyinukraine.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/strategy-EN.pdf
4. European University Association (EUA) [Інтернет]. There is a road ahead for Ukraine's universities; [цитовано 04 верес. 2025]. Доступно на: https://www.eua.eu/our-work/expert-voices/there-is-a-road-ahead-for-ukraines-universities.html
5. Освіта України в умовах воєнного стану: управління, цифровізація, євроінтеграційні аспекти: збірник тез IV МНПК. Київ: ІОА; 2022. 360 с. Доступно на: https://iea.gov.ua/wp-content/uploads/2024/03/theses_2022.pdf
6. Бойчук ЮД, Боярська-Хоменко АВ. Інтернаціоналізація діяльності закладів вищої педагогічної освіти в умовах воєнного стану і повоєнної відбудови. Проблеми сучасних трансформацій. 2023;1:17-22. DOI: 10.54929/pmtp-2023-1-02-01.
7. Androshchuk A. Higher education of Ukraine in the conditions of war and digital transformation: state and prospects for development. European humanities studies: State and Society. 2022;4:4-19. DOI: 10.38014/ehs-ss.2022.4.01.
8. Study in Ukraine – Ukrainian State Center for International Education [Інтернет]. Over 80 thousand students from 158 countries – «STUDY IN UKRAINE» presented statistics on foreign students in UKRAINE – Study in Ukraine; [цитовано 04 верес. 2025]. Доступно на: https://studyinukraine.gov.ua/over-80-thousand-students-from-158-countries-study-in-ukraine-presented-statistics-on-foreign-students-in-ukraine/
9. Ukrinform. Ukrinform - Ukrainian National News Agency [Інтернет]. About 10,000 foreign students remain in Ukraine; 27 трав. 2025 [цитовано 04 верес. 2025]. Доступно на: https://www.ukrinform.net/rubric-society/3997664-about-10000-foreign-students-remain-in-ukraine.html
10. European Commission. Erasmus+ support to Ukraine: three years of solidarity and action; 2025 Feb 25. Доступно на: https://erasmus-plus.ec.europa.eu/news/erasmus-support-to-ukraine-three-years-of-solidarity-and-action
11. National Erasmus+ Office in Ukraine. Project database & factsheets (participation of Ukraine in Erasmus+ 2021-2024). Доступно на: https://erasmusplus.org.ua/en/project-database/
12. BBC News Україна [Інтернет]. Студентська міграція з України: які її масштаби і що обирає молодь - BBC News Україна; [цитовано 04 верес. 2025]. Доступно на: https://www.bbc.com/ukrainian/articles/c059jjzz0v2o
13. Mayer A, Yaremko O, Shchudrova T, Korotun O, Dospil K, Hege I. Medical education in times of war: a mixed-methods needs analysis at Ukrainian medical schools. BMC Med Educ. 2023;23(1):804. DOI: 10.1186/s12909-023-04768-2.
14. Москалюк ВД, Сидорчук АС, Пудяк ХІ, Сорохан ВД. Сучасні технології оптимізації навчального процесу при викладанні інфекційних хвороб: як підвищити якість в умовах реформування вищої освіти в Україні? Інфекційні хвороби. 2020;1:47-52. DOI: 10.11603/1681-2727.2020.1.11098.
15. iCoViP Consortium. International Collection of Virtual Patients (CASUS-based). Доступно на: https://icovip.eu/
16. iCoViP Knowledge Base. Virtual Patients (VPs). Доступно на: https://icovip.eu/knowledge-base/virtual-patients/
17. Study in Ukraine – Ukrainian State Center for International Education [Інтернет]. "Education of foreign students is recognition of Ukrainian education, the image of Ukraine and an investment in the economy!" – Director of the Ukrainian State Center for International Education Dr. Olena Shapovalova on the air of "Rada" channel – Study in Ukraine; [цитовано 04 верес. 2025]. Доступно на: https://studyinukraine.gov.ua/education-of-foreign-students-is-recognition-of-ukrainian-education-the-image-of-ukraine-and-an-investment-in-the-economy-director-of-the-ukrainian-state-center-for-international-education-dr/.

References

1. Anisimova OIu. Internatsionalizatsiia vyschoi osvity: modeli ta mekhanizmy [Internationalization of higher education: models and mechanisms]. Osvitnia analityka Ukrainy. 2019;3:97-110. Available from: https://science.iea.gov.ua/wp-content/uploads/2019/12/8_Anisimova_37-2019_97_110.pdf (in Ukrainian).
2. Horbunova L, Debych M, Zinchenko V, Sikors'ka I, Stepanenko I, Shypko O. Internatsionalizatsiia vyschoi osvity v Ukraini: metodychni rekomendatsii [Internationalization of Higher Education in Ukraine: Methodological Recommendations]. Kyiv: Instytut vyschoi osvity NAPN Ukrainy; 2016. 158 p. Available from: https://ihed.org.ua/wp-content/uploads/2018/09/MR_Internats-VO-Ukrayini_2016_158p_IBO_avtors-kolektiv.pdf (in Ukrainian).
3. Development Strategy of the state enterprise "Ukrainian State Center for International Education". Kyiv; 2020. 48 p. Available from: https://studyinukraine.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/strategy-EN.pdf
4. European University Association (EUA) [Internet]. There is a road ahead for Ukraine's universities. Available from: https://www.eua.eu/our-work/expert-voices/there-is-a-road-ahead-for-ukraines-universities.html
5. Osvita Ukrainy v umovakh voiennoho stanu: upravlinnia, tsyfrovizatsiia, yevrointehratsiini aspekty [Education in Ukraine under martial law: management, digitalization, European integration aspects]. Collection of abstracts of the IV MNPK. Kyiv: DNU «Instytut osvitn'oi analityky»; 2022. 360 p. (in Ukrainian).
6. Boichuk YuD, Boiars'ka-Khomenko AV. Internatsionalizatsiia diial'nosti zakladiv vyschoi pedahohichnoi osvity v umovakh voiennoho stanu i povoiennoi vidbudovy [Internationalization of the activities of higher pedagogical education institutions in conditions of martial law and post-war reconstruction]. Problemy suchasnykh transformatsii. 2023;1:17-22. DOI: 10.54929/pmtp-2023-1-02-01.

(in Ukrainian).
7. Androshchuk A. Higher education of Ukraine in the conditions of war and digital transformation: state and prospects for development. European humanities studies: State and Society. 2022;4:4-19. DOI: 10.38014/ehs-ss.2022.4.01.
8. Study in Ukraine – Ukrainian State Center for International Education [Internet]. Over 80 thousand students from 158 countries – «STUDY IN UKRAINE» presented statistics on foreign students in UKRAINE – Study in Ukraine. Available from: https://studyinukraine.gov.ua/over-80-thousand-students-from-158-countries-study-in-ukraine-presented-statistics-on-foreign-students-in-ukraine/
9. Ukrinform. Ukrinform - Ukrainian National News Agency [Інтернет]. About 10,000 foreign students remain in Ukraine; 27 трав. 2025. Available from: https://www.ukrinform.net/rubric-society/3997664-about-10000-foreign-students-remain-in-ukraine.html
10. European Commission. Erasmus+ support to Ukraine: three years of solidarity and action; 2025 Feb 25. Available from: https://erasmus-plus.ec.europa.eu/news/erasmus-support-to-ukraine-three-years-of-solidarity-and-action.
11. National Erasmus+ Office in Ukraine. Project database & factsheets (participation of Ukraine in Erasmus+ 2021-2024). Available from: https://erasmusplus.org.ua/en/project-database/
12. BBC News Ukraina. Students'ka mihratsiia z Ukrainy: yaki yii masshtaby i scho obyraie molod' - BBC News Ukraina [BBC News Ukraine. Student migration from Ukraine: what is its scale and what young people choose - BBC News Ukraine] [cited 04 Sep 2025]. Available from: https://www.bbc.com/ukrainian/articles/c059jjzz0v2o (in Ukrainian).
13. Mayer A, Yaremko O, Shchudrova T, Korotun O, Dospil K, Hege I. Medical education in times of war: a mixed-methods needs analysis at Ukrainian medical schools. BMC Med Educ. 2023;23:804. DOI:10.1186/s12909-023-04768-2.
14. Moskaliuk VD, Sydorchuk AS, Pudiak KI, Sorokhan VD. Suchasni tekhnolohii optymizatsii navchalnoho protsesu pry vykladanni infektsiinykh khvorob: yak pidvyshchyty yakist v umovakh reformuvannia vyshchoi osvity v Ukraini? Infektsiini khvoroby. 2020;1:47-52. DOI: 10.11603/1681-2727.2020.1.11098. (in Ukrainian).
15. iCoViP Consortium. International Collection of Virtual Patients (CASUS-based). Available from: https://icovip.eu/
16. iCoViP Knowledge Base. Virtual Patients (VPs). Available from: https://icovip.eu/knowledge-base/virtual-patients/
Study in Ukraine – Ukrainian State Center for International Education [Internet]. “Education of foreign students is recognition of Ukrainian education, the image of Ukraine and an investment in the economy!” – Director of the Ukrainian State Center for International Education Dr. Olena Shapovalova on the air of “Rada” channel – Study in Ukraine. Available from: https://studyinukraine.gov.ua/education-of-foreign-students-is-recognition-of-ukrainian-education-the-image-of-ukraine-and-an-investment-in-the-economy-director-of-the-ukrainian-state-center-for-international-education-dr/

Відомості про авторів
Пудяк Х.І. – канд. мед. наук, доцент закладу вищої освіти, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
Information about author
Khrystyna I. Pudiak – PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University.

Дата першого надходження рукопису до видання: 28.08.2025.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 12.09.2025.
Дата публікації: 30.09.2025.

© Пудяк Х.І., 2025

Вимоги

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ, ЩО НАПРАВЛЯЮТЬСЯ ДО ЖУРНАЛУ "БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК"

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні дослідження, критичні наукові огляди та випадки з лікарської практики з різних проблем клінічної та експериментальної медицини. Крім того, редакція приймає матеріали з розділів "Проблеми вищої школи", "Ювілеї", "Рецензії", "Листи до редакції", "Історія кафедри", "Пам'ятні дати".

2. Обсяг оригінальної статті – 12 стандартних машинописних сторінок, оглядової – до 15 сторінок, коротких повідомлень – до 3 сторінок. Мова видання: українська, англійська.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на електронну пошту у вигляді текстового файла, набраного у форматі редактора Word. Ім'я файла (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вміщувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α, β, γ – тощо) необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма – тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Іг чи ІГ; інтерлейкіни, навпаки, потрібно скорочувати кирилицею – ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за винятком тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків – прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення – загальноприйняті абревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи уведення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Електронний варіант статті має бути точним аналогом друкованого варіанта. Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронні носії на наявність комп'ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за такою схемою:

Взірець оформлення: оригінальні дослідження (Original research)

УДК
Назва роботи мовою оригіналу статті
Автори (Петренко П.П. ...)
Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища. E-mail авторів.
Короткий опис роботи:
• **Резюме** (структороване, 1900 знаків без пропусків):
Мета роботи –
Матеріал і методи.
Результати. Висновки. Ключові слова:
Title (англійською мовою) The authors (Petrenko P.P. ...) Objective –
Material and methods. Results.
Conclusions. Key words:
• **Структура статті:**
Вступ (в якому відобразити актуальність, стан вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)
Мета роботи.
Матеріал і методи.
Результати дослідження та їх обговорення. Висновки.
Перспективи подальших досліджень.
Список літератури (за Ванкуверським стилем) References
Відомості про авторів (українською та англійською мовами)
Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи
Information about authors:

Взірець оформлення: наукових оглядів (Review)

УДК
Назва роботи мовою оригіналу статті.
Автори (Петренко П.П. ...)
Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища.
E- mail авторів
Короткий опис роботи:
• **Резюме:**
Назва роботи українською мовою. Автори (П.П. Петренко...)
Короткий опис роботи. Мета роботи – Висновки.
Ключові слова:
Title (англійською мовою)
The authors (Petrenko P.P. ...) **Objective** –
Conclusions. Key words:
• Структура статті:
Вступ (в якому відобразити актуальність, стан вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)
Мета роботи –
Основна частина.
Висновки
Список літератури (за Ванкуверським стилем) References
Відомості про авторів (українською та англійською мовами)
Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи
Information about authors:
Requirements

Requirements

Взірець оформлення: випадок із практики (case of practice)

УДК

Заголовок роботи мовою оригіналу статті.

Автори (Петренко П.П. ...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища.

E-mail авторів.

• Резюме

Назва роботи українською мовою. Автори (П.П. Петренко...) Короткий опис роботи.

Висновки. Ключові слова:

Title.

The authors (Petrenko P.P. ...) Key words:

• Структура статті:

Опис клінічного випадку.

Список літератури (за Ванкуверським стилем): References

Відомості про авторів (українською та англійською мовами).

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи .

Information about authors:

Авторське резюме повинно бути структуроване, містити 1900 знаків без пропусків, виконувати функцію незалежного від статті джерела інформації.

6. У розділі "Матеріал і методи" необхідно:

- конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

- вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок — контроль;

- обов'язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

- обов'язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування ("осліплення") при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідах;

- детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

- дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

- при використанні загальноприйнятих методів дослідження потрібно вказати відповідні джерела літератури;

- обов'язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх уведення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині, необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота, або Гельсінкської декларації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Колектив редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і евтаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід'ємним компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказується: а) прийнятий у даному дослідженні критичний рівень значущості "р" (наприклад "критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовуваного статистичного критерію (а не просто p<0,05 або p>0,05). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерію X^П^; число ступеня свободи df=2, p=0,0001). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак порівняно з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього — ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм — необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

7. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Обсяг графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати у двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дискові. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "майстра таблиць" (опція "Таблиця — вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Формули повинні бути у вигляді тексту, а не зображення.

8. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

9. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім —

розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод забарвлення (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунка не повинні повторювати матеріалів таблиць.

10. Позначення на рисунках ***не виконувати*** *засобами MS Word, бажано застосовувати Adobe Photoshop, Paint… тощо.*

11. Покажчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 — для огляду) наводиться по мірі цитування. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку [у квадратних дужках].

Приклади бібліографічного опису за Ванкуверським стилем:

Стаття з журналу *(1-6 авторів) тільки номер журналу.*

Мальований ВВ, Мальована ІВ, Бойко СМ. Лікування хронічного гнійного мезотимпаніту в стадії загострення у дорослих. Шпитальна хірургія. 2013;3:93-5.

Стаття з журналу *(1-6 авторів) том і номер журналу (номер).*

Потяженко ММ, Невойт АВ. Неінфекційні захворювання: пошук альтернативних рішень проблеми з біофізичних позицій. Практикуючий лікар. 2019;1(37):57-62.

Стаття з журналу *(7 і більше авторів).*

Чопей ІВ, Росул ММ, Гечко ММ, Чубірко КІ, Корабельщикова МО, Іваньо НВ та ін. Серцево-судинний континуум: роль сімейного лікаря в профілактиці серцево-судинних захворювань. Wiadomosci Lekarskie. 2014;2:243-47.

Книга

Мурашко НВ, Данілова ЛИ. Синдром гіперандрогенії у жінок репродуктивного віку: клініка, диференціальний діагноз: навч.-метод. посіб. Мінськ: БелМАПО; 2011. 34 с.

Бойчук ТМ, Роговий ЮЄ, Арійчук ОІ. Патофізіологія нирок за нефролітіазу. Чернівці: Буковина друк; 2018. 195 с.

Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. 4-те вид. Київ: Політехніка; 2002. 552 с.

Книга за редакцією

Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.

Автореферат

Горленко ФВ. Поєднання прямих та непрямих методів реваскуляризації при хронічній ішемії нижніх кінцівок [автореферат дисертації]. Ужгород: Ужгородський національний університет; 2020. 40 с.

Електронний ресурс

Infertility in Women In-Depth Report. [Інтернет]. [Цитовано 2017 бер 27]. Доступно: http://www.nytimes.com/health/guides/disease/infertility-in-women/print.html

та окремо References: (наводиться латиницею — транслітерація).

Транслітерація *— механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою,*

засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої. У романському алфавіті для україномовних джерел потрібно наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian). DOI (якщо є)

Джерела кирилицею в транслітерованому вигляді можна здійснити автоматично на сайті: http://www.slovnyk.ua/services/translit.php для української мови.

References

Boichuk TM, Rohovyi YuIe, Ariichuk OI. Patofiziolohiia nyrok za nefrolitiazu [Pathophysiology of the kidneys in nephrolithiasis]. Chernivtsi: Bukovyna druk; 2018. 195 p. (in Ukrainian).

Або

Dudchyk MV. Pryntsypy likuvannia khronichnoho zapal'noho protsesu dodatkiv matky [Principles of treat- ment of chronic inflammatory process of the uterus applications]. Zhinochyi likar. 2007;1:8. (in Ukrainian).

Джерела літератури мають бути "не старше" 10 років.

11. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць — СІ. Не варто використовувати абревіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

Підписавшись під статтею, автор тим самим гарантує, що стаття оригінальна і ні вона сама, ні рисунки до неї не були опубліковані в інших журналах.

12. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу. Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті, не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю), вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

13. Направлення від установи, висновки експертної комісії, довідка про антиплагіат (оригінальність тексту не менше 85 %) та контактні дані авторів (номер телефона, електронна адреса) обов'язкові.

14. Рукописи, листи, побажання і зауваження надсилайте за адресою:

Буковинський державний медичний університет
Редакція журналу "Буковинський медичний вісник"
Кривецький Віктор Васильович
пл. Театральна, 2
м. Чернівці, 58002
E-mail: bmh@bsmu.edu.ua
+380500216512

Зміст

Оригінальні дослідження		**Original research**
Шерстюк С.О., Гафт К.Л., Наконечна С.А., Зотова А.Б., Храмова Т.О., Панов С.І., Сидоренко Р.В. *АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ХВОРИХ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ НА ПЕРЕДНІЙ ЧЕРЕВНІЙ СТІНЦІ*	*3-9*	***Sherstyuk S.O., Gaft K.L., Nakonechna S.A., Zotova A.B., Khramova T.O., Panov S.I., Sidorenko R.V.*** *ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF POSTOPERATIVE ANALGESIA IN PATIENTS UNDER LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS ON THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL*
Лаб'як І.Г., Кіндратів Е.О. *КЛІНІКО-ПАТОЛОГО-АНАТОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ COVID-19, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ ТА ПРИ ЇХ ПОЄДНАННІ*	*10-16*	***Labiak I.G., Kindrativ E.O.*** *CLINICOPATHOLOGICAL ANALYSIS OF FATAL CASES INVOLVING COVID-19, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, AND THEIR COMBINATION*
Moskalenko Y., Hyriavenko N. *PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TP53 AND PD-L1 DEPENDING ON THE TYPE OF ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER*	*17-22*	***Москаленко Ю.В., Гирявенко Н.І.*** *ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ TP53 ТА PD-L1 ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНЬ*
Чайковська В.Р. *АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗНИХ НЕЙРОНІВ У ЛАТЕРАЛЬНОМУ ЯДРІ ГІПОТАЛАМУСА ВНАСЛІДОК ДОВГОТРИВАЛОГО ВЖИВАННЯ ЕТАНОЛУ*	*23-29*	***Chaikovska V.R.*** *ACTIVITY OF NO SYNTHASE NEURONS IN THE LATERAL HYPOTHALAMIC NUCLEUS FOLLOWING LONG-TERM ETHANOL CONSUMPTION*
Торак В.М., Горбан Б.В. *НЕІНВАЗИВНА ДІАГНОСТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ*	*30-36*	***Torak V.M., Horban B.V.*** *NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION*
Кириченко Р.М. *АНАЛІЗ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ МІОКАРДИТОМ ІЗ ПРОЯВАМИ ТРИВОГИ І ДЕПРЕСІЇ*	*37-43*	***Kyrychenko R.M.*** *ANALYSIS OF CARDIAC RHYTHM DISORDERS AND VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDITIS AND ANXIETY-DEPRESSIVE SYMPTOMS*
Шевчук М.М. *ГІСТОМОРФОМЕТРИЧНЕ ПОРІВНЯННЯ СУДИН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ 2 І 6 ТИЖНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ*	*44-52*	***Shevchuk M.M.*** *HISTOMORPHOMETRIC COMPARISON OF THE MICROCIRCULATORY BED OF RAT LIVER AFTER 2 AND 6 WEEKS OF EXPERIMENTAL EXPOSURE TO CANNABIDIOL OIL*

Content

Скалецький М.В., Масна З.З., Лопушанська Г.Р.[1] *КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ З ТРИВАЛОЮ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ*	*53-58*	***Skaletskyi M.V., Masna Z.Z., Lopushanska H.R.*** *CLINICAL CASE OF CHOLEDOCHOLITHIASIS WITH PROLONGED OBSTRUCTIVE JAUNDICE*
Гринчук Ф.В., Гринчук Ф.Ф. *РАК ФАТЕРОВА СОСКА У ХВОРОГО НА РАК ШЛУНКА: ЗВІТ ПРО ВИПАДОК*	*59-62*	***Grynchuk F.V., Grynchuk F.F.*** *CANCER OF THE PAPILLA VATERI IN A PATIENT WITH GASTRIC CANCER: A CASE REPORT*
Тащук В.К., Аль Салама М.В.О., Балан А.Р., Амеліна Т.М. *ОЦІНКА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНИХ ЗМІН У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: ВПЛИВ В-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ І БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ*	*63-68*	***Tashchuk V.K., Al Salama M.W.O., Balan A.R., Amelina T.M.*** *ASSESSMENT OF ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION: IMPACT OF B-ADRENOBLOCKERS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS*
Хміль С.В., Правак Ю.Б. *МЕТАБОЛІЧНІ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПРЕДИКТОРИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ПРИ БЕЗПЛІДДІ НА ТЛІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ*	*69-73*	***Khmil S., Pravak Y.*** *METABOLIC AND ANTHROPOMETRIC PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR RISK IN INFERTILITY IN THE CONTEXT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME*

Наукові огляди освіти		***Scientific reviews***
Дьоміна О.В. *ПСИХОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ МАЙБУТНЬОЇ ДИТИНИ: ПЕРИНАТАЛЬНА ПСИХОЛОГІЯ В АКУШЕРСТВІ*	*74-81*	***Domina O.V.*** *PSYCHOLOGICAL PROBLEMS OF THE UNBORN CHILD: PERINATAL PSYCHOLOGY IN OBSTETRICS*
Дрібнюк Л.В., Федорак В.М., Іванців О.Р. *МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ШЛУНКА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ*	*82-89*	***Dribniuk L.V., Fedorak V.M., Ivantsiv O.R.*** *MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF STOMACH IN DIABETES. A LITERATURE REVIEW*
Хіміон Л.В., Майкут-Забродська І.М. *СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ З УРАХУВАННЯМ КОМОРБІДНОСТІ*	*90-94*	***Khimion L.V., Maikut-Zabrodska I.M.*** *RISK STRATIFICATION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN FAMILY MEDICINE PRACTICE, TAKING INTO ACCOUNT COMORBIDITY*
Мороз Г.І. *ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ІНГІБІТОРІВ ТИРОЗИНКІНАЗ НОВОГО ПОКОЛІННЯ У ДОСЯГНЕННІ ГЛИБОКОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ РЕМІСІЇ ТА РЕМІСІЇ БЕЗ ЛІКУВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ*	*95-100*	***Moroz H.I.*** *COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF NEW-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITORS IN ACHIEVING DEEP MOLECULAR REMISSION AND REMISSION WITHOUT TREATMENT IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA*

Зміст

Кучер О.В. *ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ: ВІД ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ*	*101-106*	***Kucher O.V.*** *GENETIC ASPECTS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: FROM FUNDAMENTAL MECHANISMS TO CLINICAL PRACTICE*
Кільмухаметова Ю.Х., Басіста А.С., Остафійчук М.О., Воляк М.Н., Лабій Ю.А., Кошкін О.Є. *ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СТАН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ УКРАЇНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)*	*107-112*	***Kilmukhametova Yu.Kh., Basista A.S., Ostafiichuk M.O., Voliak M.N., Labii Yu.A., Koshkin O.Ie.*** *FACTORS AFFECTING THE CONDITION OF THE ORAL CAVITY IN UKRAINIAN MILITARY PERSONNEL (LITERATURE REVIEW)*
Проблеми вищої медичної		***Problems of higher medical education***
Biduchak A.S. *IMPLEMENTATION AND PROSPECTS OF TEAM-BASED TRAINING IN MEDICAL EDUCATION IN UKRAINE AND EUROPE*	*113-117*	***Бідучак А.С.*** *ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ТІМ-БЕЙС НАВЧАННЯ У МЕДИЧНІЙ ОСВІТІ УКРАЇНИ ТА КРАЇН ЕВРОПИ*
Пудяк Х.І. *ВИКЛИКИ ТА ПЕРЕДОВИЙ ДОСВІД У СФЕРІ ІНТЕРНАЦІОНАЛІЗАЦІЇ ВИЩОЇ ОСВІТИ В УКРАЇНІ*	*118-123*	***Pudiak Kh.I.*** *CHALLENGES AND BEST PRACTICES IN THE INTERNATIONALIZATION OF HIGHER EDUCATION IN UKRAINE*
Вимоги	*124-127*	***Requirements***
Зміст	*128-130*	***Contents***